Série A, N° 896
N° d'ordre : 920

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Régine ONNO

1re Thèse. — Recherches dans la série des acides α-α'-dicéto- et dihydroxy-piméliques.

2e Thèse. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 23 Mars 1960 devant la Commission d'examen

MM. H. GAULT, *Président.*
G. CHAMPETIER } *Examinateurs.*
P. RUMPF }

Série A, n° 896
N° d'ordre : 920

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Régine ONNO

1re Thèse. — Recherches dans la série des acides α-α'-dicéto- et dihydroxy-piméliques.

2e Thèse. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 23 Mars 1960 devant la Commission d'examen

MM. H. GAULT, *Président.*
G. CHAMPETIER, P. RUMPF } *Examinateurs.*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

DOYEN ..... J. PERES

G. JULIA	T	Analyse sup. & Algèbre sup.
DE BROGLIE	T	Théories physiques
PRENANT	T	Anatomie et Histol. comparées
PERES	T	Mécan. des fluides et applications
BARRABE	T	Géol. struct. et Géol. appliquée
J. BOURCART	T	Géogr. physique et Géol. dynamique
PLANTEFOL	T	Botanique
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST	T	Chimie organique
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie
CHAUDRON	T	Chimie appliquée
WYART	T	Minéralogie
TEISSIER	T	Zoologie
MANGENOT	T	Biol. végétale
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité
MONNIER	T	Physiol. générale
PIVETEAU	T	Paléontologie
ROCARD	T	Physique (E. N. S.)
H. CARTAN	T	Mathématiques (E. N. S.)
LAFFITTE	T	Chimie générale
FAVARD	T	Géométrie supérieure
COULOMB	T	Physique du Globe
Mle COUSIN	T	Biol. animale (S. P. C. N.)
CHRETIEN	T	Chimie minérale
P. DRACH	T	Zoologie
KASTLER	T	Physique (E. N. S.)
EPHRUSSI	T	Génétique
WURMSER	T	Biologie physico-chimique
RIVIERE	T	Géologie (S. P. C. N.) (Orsay)
GAUTHERET	T	Biol. végétale (P. C. B.)
LUCAS	T	Recherches physiques
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire
ARNULF	T	Optique appliquée
M. MORAND	T	Enseignement de Physique
SOLEILLET	T	Physique
FORTIER	T	Mécanique exper. des fluides
DANJON	T	Astronomie
PETIT	T	Biologie maritime
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique
GALLIEN	T	Embryologie
EICHHORN	T	Biologie végétale (S. P. C. N.)
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S. P. C. N.)
Mle CAUCHOIS	T	Chimie Physique
THELLIER	T	Physique du Globe
L'HERITIER	T	Génétique
GRIVET	T	Radioélectricité
PONCIN	T	Mécanique générale
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres
QUELET	T	Chimie organique
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER	T	Micropaléontologie
JUNG	T	Pétrographie
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste
VASSY	T	Physique de l'Atmosphère
DESTOUCHES	T	Théories physiques
M. PRUVOST	T	Géologie
AMIEL	T	Chimie générale (P. C. B.)
HOCART	T	Minéralogie
J. P. MATHIEU	T	Physique (option) (Orsay)
COUTEAUX	T	Biol. animale (P. C. B.)
MAY	T	Zoologie (Orsay)
CHOQUET	T	Théor. des fonct. et topologie
FELDMANN	T	Biologie végétale marine
GUINIER	T	Physique des solides
JOST	T	Physiol. comparée
FORTET	T	Calcul des probabilités et physique math.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et Intégral
CHOUARD	T	Physiologie Végétale
MALAVARD	T	Aviation
BRELOT	T	Calcul différentiel
NORMANT	T	Synthèse organique
BENARD	T	Chimie minérale
BUVAT	T	Botanique (E. N. S.)
DUGUE	T	Statistiques mathém.
GELOSO	T	Chimie (S. P. C. N.)
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie
ULRICH	T	Physiologie Végétale
MARECHAL	T	Optique théorique et appliquée
KIRRMANN	T	Théories chimiques
CHADEFAUD	T	Botanique
Mle LE BRETON	T	Physiol. générale
SALEM	T	Mathématiques Générales
LELONG	T	Mathématiques Générales
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées
EHRESMANN	T	Topologie algébrique
FRANÇON	T	Physique (S. P. C. N.)
GLANGEAUD	T	Géogr. physique et Géol. dynamique
GODEMENT	T	Mathématiques (M. G. P.)
PISOT	T	Technique mathématique de la Physique
ROCH E.	T	Géologie
SCHATZMANN		Astrophysique
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
ZAMANSKY	T	Mathématiques Générales
LENNUIER		Physique (M. G. P.)
RIZET		Génétique
ROUTHIER		Géologie Appliquée
Mme TONNELAT	T	Relativité
DIXMIER	T	Mathématiques (M. P. C.)
SOUCHAY	T	Chimie générale
AIGRAIN	T	Electrotechnique générale
BRUSSET		Chimie minérale
M. LEVY	T	Physique théorique des hautes énergies
Mme CHAIX		Chimie biologique
Mme HUREL-PY		Biol. Végétale (P. C. B.)
PIAUX		Chimie (M. P. C.)
BRUN		Mécanique expérimentale des fluides
LEDERER	T	Chimie biologique
Mme DUBREIL	T	Mathématiques
Mme LELONG	T	Mathématiques (E. N. S.)
BELLAIR	T	Géologie (S. P. C. N.)
COTTE	T	Physique (Orsay)
DUBOIS J. E.	T	Chimie organique
LAMOTTE		Zoologie (E. N. S.)
MICHEL André	T	Chimie (S. P. C. N.)
OLMER	T	Energétique Générale
ROUAULT	T	Physique Générale
GAUTHIER	T	Méc. appliquée
BARCHEWITZ		Chimie Physique
BROSSEL		Physique atomique
BUSER		Physiol. comparée
CAMUS		Physiol. vég. (3e cycle)
CASTAING		Physique Générale
CURIEN		Minéralogie et cristallographie
MOYSE		Physiologie Végétale (Orsay)
PANNETIER		Chimie (S. P. C. N.)
POSSOMPES		Zoologie
PULLMANN		Chimie Théorique
TEILLAC		Physique Nucléaire et Radioactivité
TONNELAT		Biol. physico-chimique
VILLE	T	Econométrie
WILLEMART		Chimie (P. C. B.)
DODE	T	Chimie (S. P. C. N.) (Orsay)
FREYMANN	T	Physique générale
GUINOCHET	T	Biol. Vég. (Orsay)
ROLLET	T	Chimie (P. C. B.)
Mle JOSIEN	T	Chimie (P. C. B.)
CHEVALLEY	T	Géométrie Algébrique et théorie des groupes
ARNOULT	T	Electronique
CHAPELLE	T	Physique (M. P. C.) (Orsay)
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay)
DENY	T	Mathématiques (M. G. P.)
GERMAIN	T	Mécan. théor. des fluides.
LUCAS G.	T	Géologie
ALLARD		Chimie Physique
BERTHELOT		Phys. Nucl. et Radioactivité
BRICARD		Météorologie et Phys. de l'atmosphère
Mme ALBE-FESSARD		Psycho-Physiol.
FRIEDEL		Physique des Solides
M. JULIA		Etude des Molécules organiques complexes
LENDER		Biol. Animale (S.P.C.N.) Orsay
MAGAT		Physico-chimie des Rayonn.
Mlle QUINTIN		Electrochimie
MONOT	T	Chimie du métabolisme
BENOIT	T	Physiologie animale
DE POSSEL	T	Analyse numérique
CHARLOT	T	Chimie analytique
HAÏSSINSKY	T	Radiochimie
LEMEE	T	Physiologie BMPV
GUERIN	T	Chimie MPC

SECRETAIRE GENERAL .... C. MONIER

A la mémoire de mon père

A mon Maître, Monsieur le Professeur Henry GAULT,
Directeur du C.E.R.C.O.A.

Hommage de profonde gratitude

Ce travail a été effectué au « Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée » (C.N.R.S. Bellevue) sous la direction de Monsieur le Professeur H. Gault.

Je tiens à lui exprimer ici toute ma gratitude pour les conseils qu'il m'a prodigués et pour toute la sollicitude qu'il m'a témoignée.

Que Messieurs les Professeurs G. Champetier et P. Rumpf qui m'ont fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury veuillent bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Je tiens à remercier vivement Madame E. Gordon pour les encouragements qu'elle n'a cessé de me donner.

Je remercie Mademoiselle J. Masse pour l'aide qu'elle m'a apportée par ses analyses.

A tous mes camarades de laboratoire et plus particulièrement Monsieur L. Laloi, j'adresse mes sympathiques remerciements pour l'aide amicale qu'ils m'ont apportée au cours de ce travail.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

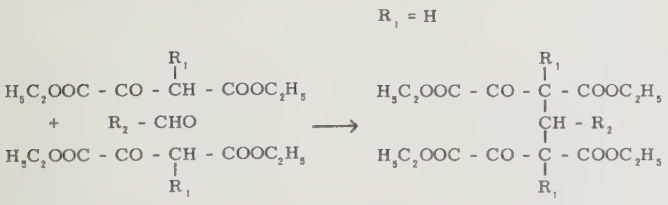
https://archive.org/details/IA41538125_0015

RECHERCHES DANS LA SÉRIE DES ACIDES

α α′ - DICÉTO - ET DIHYDROXY-PIMÉLIQUES

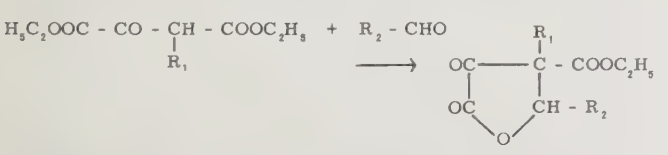
INTRODUCTION

En 1906, E. E. Blaise et H. Gault [1], en étudiant les condensations de l'ester oxalacétique et de ses dérivés monosubstitués avec les aldéhydes acycliques ont obtenu les esters alcoylidène-*bis*-oxalacétiques suivant le schéma :

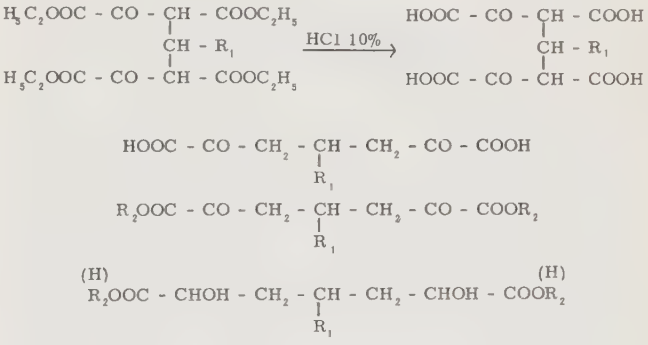


et, depuis cette date, aucune recherche n'avait été effectuée dans cette voie jusqu'aux travaux d'E. Elkik [2] et de A. Cope [3].

Plus récemment, H. Gault et plusieurs de ses collaborateurs [4], en modifiant les conditions des condensations aldéhydiques de l'ester oxalacétique, sont parvenus à orienter les réactions vers la formation d'esters cétoparaconiques suivant le schéma :



Nous nous sommes proposé de reprendre les condensations de l'ester oxalacétique et de ses dérivés monosubstitués avec les aldéhydes acycliques en vue de l'obtention des esters alcoylidène-*bis*-oxalacétiques susceptibles de conduire, par hydrolyse et décarboxylation, suivie de l'hydrogénation des acides α, α′-dicétopiméliques intermédiairement formés, aux acides α, α′-dihydroxypiméliques.



Ces derniers acides dont l'obtention et l'étude constituent le but principal de notre travail, peuvent présenter un grand intérêt comme matières premières de préparation de composés macromoléculaires par condensation avec les polyalcools et les polyamines.

Notre travail est divisé en trois parties.

Dans la *première partie* nous traitons, d'une part, les condensations de l'ester oxalacétique avec les aldéhydes formique, acétique, propionique et heptylique en exposant les difficultés rencontrées pour obtenir les esters alcoylidène-*bis*-oxalacétiques sous une for-

me cristallisée, d'autre part de la condensation de l'ester méthyloxalacétique avec l'aldéhyde formique. L'obtention inattendue, dans les conditions suivies, du produit de lactonisation, c'est-à-dire de l'ester méthyl-3 cétobutyrolactone carboxylique, nous a permis d'expliquer le mécanisme de la réaction.

Dans la *deuxième partie* nous décrivons les modes de préparation de l'acide α, α′-dicétopimélique et des acides γ-méthyl- et γ-éthyl-α, α′-dicétopiméliques obtenus, soit par hydrolyse et décarboxylation directe des ester méthylène-, éthylidène- et propylidène-*bis*-oxalacétiques, soit par l'intermédiaire des dianhydrides correspondant à ces esters qu'il suffit de soumettre à l'action de l'eau à chaud. Nous étudions ensuite les différentes méthodes d'estérification des acides γ-alcoyl-α, α′-dicétopiméliques en vue d'obtenir les esters méthyliques et éthyliques correspondants.

Dans la *troisième partie* nous exposons nos recherches sur l'hydrogénation catalytique, en présence de nickel Raney, des acides α, α′-dicétopimélique et γ-alcoyl-α, α′-dicétopiméliques pris, soit sous forme de sels, soit sous forme d'esters, et d'autre part, sur l'hydrogénation de l'acide α, α′-dioximinopimélique en vue de l'obtention de l'acide α, α′-diaminopimélique dont l'intérêt biologique est important.

I. — ETUDE DES CONDENSATIONS ALDEHYDIQUES DES ESTERS OXALACETIQUE ET METHYLOXALACETIQUE ORIENTEES VERS L'OBTENTION DES ESTERS ALCOYLIDENE-BIS-OXALACETIQUES

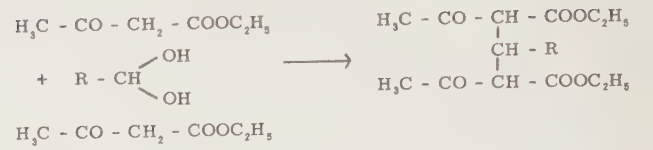
A. — Condensations aldéhydiques de l'ester oxalacétique Les esters alcoylidène-bis-oxalacétiques

Avant d'aborder le sujet lui-même de ce travail, c'est-à-dire l'étude des condensations aldéhydiques de l'ester oxalacétique génératrices des esters alcoylidène-*bis*-oxalacétiques, nous croyons utile de faire, dans un premier chapitre, un rappel bibliographique général des condensations des esters β-cétoniques conduisant aux esters alcoylidène-*bis*-acidylacétiques, ou aux produits intermédiaires qui se forment dans ces réactions.

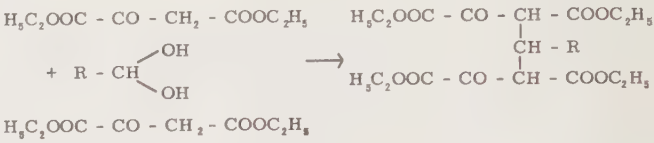
Ces condensations se ramènent à la fixation soit d'un, soit de deux groupements — RCHOH sur l'atome de carbone voisin du groupement carbonyle, fixation suivie généralement d'une déshydratation dans le cas du composé monohydroxyalcoylé.

Il peut également, selon H. Gault [5], se produire une réaction « trimoléculaire » donnant naissance aux esters alcoylidène-*bis*-acidylacétiques. Ces condensations ont toujours été effectuées en milieu aqueux, l'aldéhyde réagissant sous la forme hydratée selon les schémas suivants.

1) Pour l'ester acétylacétique :



2) Pour l'ester oxalacétique :



1. — Rappel bibliographique sur les condensations aldéhydiques des esters acétylacétique et oxalacétique

Si E. E. Blaise et H. Gault [1] en condensant l'ester oxalacétique avec les aldéhydes acycliques en milieu aqueux ont obtenu les esters alcoylidène-*bis*-oxalacétique, on ne trouve pas au delà de ces travaux et jusqu'à présent de reprise ou d'extension de cette étude. Seuls, E. Elkik [2] d'une part, cherchant à préparer l'ester cétoparaconique par condensation de l'ester oxalacétique avec le formaldéhyde en milieu aqueux et à des pH inférieurs à 7, obtient entre autres de l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique et A. Cope [3] d'autre part, devant préparer l'acide dicétopimélique pour diverses synthèses (cyclo-octane diols) à partir de l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique suivant la méthode décrite par E. E. Blaise et H. Gault [1], précise des conditions un peu différentes pour effectuer la condensation de l'ester oxalacétique avec l'aldéhyde formique.

En revanche, on trouve une bibliographie plus importante sur la condensation de l'ester acétylacétique avec les aldéhydes acycliques en milieu aqueux ou non aqueux donnant lieu à la formation des esters alcoylidène-*bis*-acétylacétiques.

Nous remarquerons tout d'abord, dans ce rappel bibliographique les condensations qui, comme les nôtres ont été effectuées en milieu aqueux. Ainsi, en utilisant comme catalyseurs différentes bases (pyridine, ammoniaque, bases secondaires comme la diéthylamine et la pipéridine), divers auteurs, Knoevenagel (1894) [6], Rabes et Elze (1903) [7], Horning, Denekas, Field (1947) [8] obtiennent soit l'ester alcoylidène-*bis*-acétylacétique, soit vraisemblablement par l'intermédiaire de l'aldol, l'ester alcoylidène-acétylacétique sous forme de monomère ou de polymère.

Toujours en milieu aqueux H. Gault et P. Wendling (1936) [9] puis J. Burkard (1938) [10] utilisant comme catalyseur des traces de carbonate de potassium, obtiennent à côté de l'ester alcoylidène-*bis*-acétylacétique, divers produits hydroxyalcoylés ou alcoylidéniques dérivés soit directement de l'ester

acétylacétique, soit du composé *bis* primitivement formé. Même sans catalyseur, Rabes et Rham (1904) [11] et H. Gault et G. Mennicken (1949) [12] obtiennent l'ester méthylène-*bis*-acétylacétique à l'état de traces.

Sans nous étendre sur les mêmes réactions en milieu anhydre ou hydroalcoolique, signalons les travaux de Harries (1901) [13] qui semble obtenir l'ester méthylol-acétylacétique en milieu éthéré et de Wulfing [14] qui pense avoir isolé le polymère de l'ester méthylène-acétylacétique.

Enfin, très récemment P. Mastagli et ses collaborateurs [15] utilisent en milieu anhydre les échangeurs d'anions (polyalkilènes à 100°) et obtiennent entre autre l'ester oenanthylidène-*bis*-acétylacétique à côté d'une petite quantité d'ester oenanthylidène-acétylacétique, alors que Melvin [16] oriente la condensation vers la seule formation du composé alcoylidène-acétylacétique.

2. — Etude expérimentale des condensations aldéhydiques de l'ester oxalacétique

a) *Préparation de l'ester oxalacétique*

L'ester oxalacétique peut être préparé par diverses techniques.

1°) Suivant H. Gault [17], on verse un mélange d'oxalate d'éthyle et d'alcool éthylique sur du sodium coupé en petits fragments et mis en suspension dans du toluène ou du benzène anhydre, puis on ajoute en une seule fois l'acétate d'éthyle. L'ester sodé est enfin transformé en énol libre par acidification de la couche toluénique ou benzénique par l'acide sulfurique à 20 %. Le solvant est évaporé sous vide et l'ester est distillé par portions de 250 g sous pression de 1 mm.

2°) Suivant le brevet américain 948-201 [18], on verse un léger excès d'un mélange équimoléculaire d'oxalate d'éthyle et d'acétate d'éthyle dans une solution alcoolique froide (environ 5°) d'éthylate de sodium. La réaction, terminée par un bref chauffage à reflux donne l'énolate sodé. L'ester est libéré par acidification et purifié par distillation sous vide.

Nous avons utilisé l'énolate oxalacétique de sodium de Rhône-Poulenc en menant l'acidification de la façon suivante :

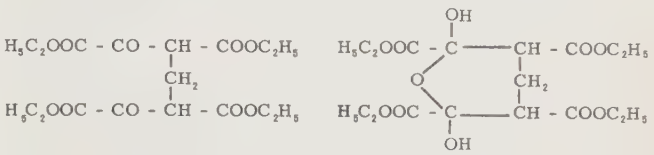
On verse, par portions, 630 g d'énolate oxalacétique de sodium dans une conserve munie d'un agitateur mécanique et contenant 3 000 cm³ d'éther, 320 cm³ d'acide chlorhydrique à 35 % et 300 cm³ d'eau froide. Dès que l'ester est libéré de l'énolate et solubilisé dans l'éther, on ajoute une nouvelle portion. La solution éthérée est décantée, lavée à l'eau jusqu'à disparition des ions Cl^-, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. L'huile brute (492 g) est soumise à la distillation fractionnée. Les distillations sont effectuées par portions allant de 150 à 350 g avec une colonne claisen.

Distillation sur 335 g : $E_{0,1}$ 89°, cœur : 263 g, résidu : 50 g

Distillation sur 157 g : $E_{0,07}$ 83°, cœur : 130 g, résidu : 20 g

Le résidu contient de la lactone oxalocitrique indistillable sans décomposition.

b) *Condensation de l'ester oxalacétique avec le formaldéhyde. Ester méthylène-bis-oxalacétique*



Forme anhydre — Forme hydratée

Nous avons tout d'abord effectué les condensations en milieu hétérogène, mais, devant les difficultés que nous avons rencontrées pour séparer les produits et obtenir un produit cristallisé, nous avons substitué à cette technique un mode de préparation au sein d'un solvant choisi de façon que l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique formé précipite à l'état granuleux.

1°) *Condensation en milieu hétérogène*

En présence de diéthylamine. — Dans une conserve à parois épaisses munie d'un agitateur mécanique, on introduit 235 g (1,25 mol.) d'ester oxalacétique distillé, 60 cm³ d'une solution de formaldéhyde à 40 % et 1 cm³ de diéthylamine. Après 15 minutes d'agitation la température se maintient toujours à 15° ; on introduit de nouveau en trois fois à 10 minutes d'intervalle 0,5 cm³ de diéthylamine. La température se maintient à 15° et le mélange s'épaissit de plus en plus. Après 3 heures d'agitation, il se forme un sirop épais d'où surnage la solution aqueuse. On abandonne 2 jours en glacière. Des cristaux apparaissent au sein du sirop. On mélange au mortier avec de petites quantités d'alcool refroidi à 0° en vue de séparer l'ester oxalacétique non entré en réaction. Après plusieurs traitements et évaporations des filtrats alcooliques, on obtient 50 g d'un produit cristallisé blanc identifié à l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique hydraté (Rdt : 10 %). Le reste est sous forme de sirops très collants et très épais, qui ne peuvent être distillés sans décomposition et d'où l'on ne peut récupérer qu'une très faible quantité d'ester oxalacétique par traitement avec une solution de carbonate de potassium à 33 %. Ces sirops sont constitués vraisemblablement par des mélanges de produits polymérisés.

Nous avons effectué d'autres condensations en présence de diéthylamine en variant la température. Une condensation à 0° donne 25 % de rendement en produit cristallisé ; à — 12° le rendement est de 30 %.

En présence de pipéridine. — Dans une conserve à parois épaisses munie d'un agitateur mécanique, on introduit 752 g (4 mol) d'ester oxalacétique distillé et 200 cm³ d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40 %, puis on ajoute quatre fois 2 cm³ de pipéridine à une heure d'intervalle. La température se maintient entre 15 et 20°. Seulement, après la dernière addition de pipéridine, la température monte à 45°. Le pH est 5. A ce moment, le mélange épaissit très rapidement en 30 minutes et se transforme en une masse dure blanche sur laquelle surnage la solution aqueuse. On abandonne une nuit à la température du laboratoire. On broie cette masse dure par portions dans un mortier avec de l'éther refroidi à 0°. Par essorage on obtient 463 g de cristaux blancs identifiés à l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique hydraté (Rdt : 65 %). L'évaporation donne un sirop épais incristallisable.

Dans les essais en phase hétérogène, nous avons remarqué que l'emploi de la pipéridine donne de meilleurs rendements que la diéthylamine.

2°) *Condensation en milieu homogène*

Solvant : alcool éthylique. — Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit un mélange de 94 g d'ester oxalacétique distillé (0,5 mol.) dissous dans 500 cm³ d'éthanol, de 25 cm³ de formaldéhyde en solution aqueuse à 40 % et d'un cm³ de pipéridine. On porte et maintient la solution à 50° pendant 3 heures et abandonne jusqu'au lendemain à la température ordinaire. La solution hydroalcoolique concentrée sous vide abandonne un sirop qui ne cristallise pas.

Solvant : éther. — On peut avec ce solvant travailler à une température fixe voisine de la température constatée dans les condensations en phase hétérogène. 188 g d'ester oxalacétique distillé (1 mol.) sont dissous dans 1 000 cm³ d'éther. On ajoute 50 cm³ d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40 % et 3 cm³ de pipéridine. On maintient au reflux pendant 8 heures et concentre la solution sous vide. Durant la concentration, on remarque la précipitation d'un produit cristallisé que l'on essore. On obtient ainsi 70 g d'ester méthylène-*bis*-oxalacétique hydraté et 18 g par évaporation totale de la solution (Rdt : 40 %). L'évaporation de la solution éthérée au bain marie conduit uniquement au sirop incristallisable.

Milieu tamponné [2]. — 500 cm³ d'une solution aqueuse contenant 30 g d'acide acétique (1 mol.) et 68 g d'acétate de sodium cristallisé (2 mol.) sont refroidis à — 10°. On verse dans cette solution et en agitant énergiquement 94 g d'ester oxalacétique (0,5 mol.) et 25 cm³ d'une solution de formaldéhyde à 30 % (0,25 mol.). On maintient cette agitation pendant 5 heures à froid, puis on laisse reposer le mélange pendant une nuit. On obtient une masse pâteuse que l'on sépare par décantation et lave plusieurs fois par trituration avec de l'eau pour éliminer l'acide acétique et l'acétate de sodium. Cette pâte est ensuite broyée avec de l'éther refroidi à 0° ; il se sépare une masse cristalline que l'on essore et identifie à l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique hydraté. On obtient 20 g de produit cristallisé (Rdt : 20 %).

Milieu hydroalcoolique [3]. — 188 g d'ester oxalacétique (1 mol.) sont mélangés à 50 cm³ d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40 %. On ajoute 40 cm³ d'alcool éthylique pour homogénéiser le mélange, puis 0,85 cm³ d'acide acétique et 3 cm³ de pipéridine dissous dans 3 cm³ d'alcool éthylique. La condensation est effectuée à + 5° avec refroidissement par bain extérieur. Après 7 heures à 5° on introduit de nouveau 1,5 cm³ de pipéridine dissous dans 2 cm³ d'alcool et 0,41 cm³ d'acide acétique. Le pH atteint 5. On abandonne ensuite 36 heures à cette température. Un précipité blanc cristallin apparaît dans la solution hydroalcoolique que l'on sépare par essorage. Le produit est lavé sur filtre par de petites quantités d'alcool refroidi à 0°. On obtient ainsi 142 g d'ester méthylène-*bis*-oxalacétique hydraté (Rdt : 70 %).

3°) *Identification du produit formé.*

L'ester méthylène-*bis*-oxalacétique hydraté fond sur le bloc Maquenne à partir de 100° et, par projection, à 116°. Il recristallise dans l'alcool dilué ; s'il se sépare sous forme d'huile, il suffit d'ajouter quelques gouttes d'acide acétique pour l'obtenir cristallisé.

Sa solution alcoolique n'est colorée ni à froid ni à chaud par le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{17}H_{26}O_{11}$..	406,4	50,20	6,45
Trouvé		49,98	6,42

Dérivés hydraziniques.

Phénylhydrazone. — On dissout 1 g d'ester méthylène-*bis*-oxalacétique hydraté dans 4 cm³ d'alcool éthylique chaud. A cette solution chaude on ajoute 0,5 cm³ de phénylhydrazine. On observe la précipitation lente après 12 heures d'un solide blanc qu'on recristallise dans 20 cm³ d'alcool (F : 220°). Ce produit est identifié à la *bis*-phénylhydrazone par l'analyse.

Dosage d'azote :

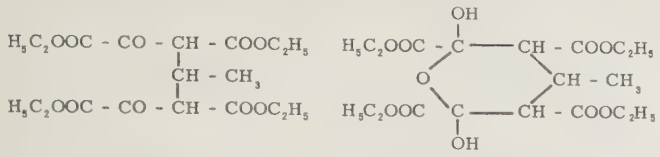
Calculé pour $C_{29}H_{36}O_8N_4$ M : 562,6 N % : 10,01
Trouvé N % : 10,08

2,4-dinitrophénylhydrazone. — La 2,4-dinitrophénylhydrazine ajoutée en milieu sulfurique et en proportion moléculaire, soit 2/1 soit 1/1, à l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique hydraté conduit à un même solide, identifié par l'analyse à la bis 2,4-dinitrophénylhydrazone, qui recristallisée dans l'alcool dilué se présente sous forme de paillettes jaunes (F : 152°).

Dosage d'azote :

Calculé pour $C_{29}H_{32}O_{16}N_8$ M : 748,6 N % : 14,97
Trouvé N % : 15,00

c) *Condensation de l'ester oxalacétique avec l'acétaldéhyde.Ester éthylidène-bis-oxalacétique*



Forme anhydre — Forme hydratée

Cet ester avait été préparé par E. E. Blaise et H. Gault [1] en phase hétérogène en présence de pipéridine. Nous l'avons obtenu cristallisé au sein d'un sirop épais après deux mois de séjour en glacière pour la première préparation non amorcée. En amorçant le sirop pour les condensations suivantes, nous avons facilité la cristallisation qui ne s'est cependant produite qu'au bout de huit jours. Pour cette raison, nous avons essayé d'autres modes opératoires de condensations : condensations effectuées en présence de diéthylamine ou de traces de carbonate de potassium, à des températures variant de — 10 à + 15° et enfin en milieu tamponné (acétate de sodium, acide acétique).

Voici le *mode opératoire* que nous avons définitivement adopté :

L'acétaldéhyde est préparé pour chaque condensation par dépolymérisation du paraldéhyde au moyen de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, E : 23-24°.

Dans un erlenmeyer à large col, on introduit 100 g d'ester oxalacétique distillé (0,53 mol.), 12 g d'acétaldéhyde (0,27 mol.) dissous dans 10 cm³ d'eau refroidie, puis 1 cm³ de pipéridine dissous dans 1 cm³ d'eau. La température initialement à 18° monte à 60°. On refroidit dans un bain de glace de façon que la température se maintienne entre 25 et 30°. On agite fréquemment pour faciliter le contact. Après 30 minutes, le pH est 3-4. On ajoute de nouveau et en refroidissant 1 cm³ de pipéridine dissous dans 1 cm³ d'eau, le pH atteint 5 et il se sépare un sirop épais surmonté d'une solution aqueuse. On bouche et on abandonne en glacière. Le mélange ne commence à cristalliser qu'au bout de deux mois. On broie avec de petites quantités d'alcool refroidi à 0° le « gâteau » très dur finalement obtenu. Après plusieurs essorages, on obtient 52 g d'une poudre cristallisée blanche identifiée à l'ester éthylidène-*bis*-oxalacétique hydraté (Rdt : 50 %). Les filtrats alcooliques donnent par évaporation des sirops collants formés vraisemblablement de produits polymérisés.

Identification du produit formé. — L'ester éthylidène-*bis*-oxalacétique hydraté fond sur le bloc Maquenne à partir de 100° et, par projection, à 117°. Il recristallise dans l'alcool dilué; s'il se sépare sous forme d'huile, il suffit d'ajouter quelques gouttes d'acide acétique pour l'obtenir cristallisé.

Sa solution alcoolique n'est colorée ni à froid ni à chaud par le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

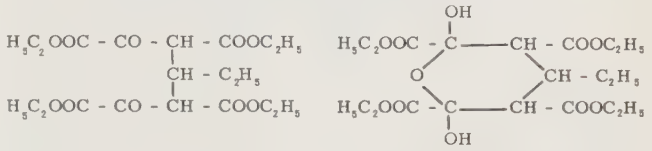
	M	C %	H %
Calculé pour $C_{18}H_{28}O_{11}$ ..	420,4	51,41	6,71
Trouvé		51,59	6,75

Bis 2,4-dinitrophénylhydrazone. — Après recristallisation dans l'alcool dilué, on obtient des paillettes jaunes (F : 154°).

Dosage d'azote :

Calculé pour $C_{30}H_{34}O_{16}N_8$	M : 762,6	N % : 14,68
Trouvé		N % : 14,95

d) *Condensation de l'ester oxalacétique avec le propionaldéhyde. Ester propylidène-bis-oxalacétique*



Forme anhydre — Forme hydratée

Cet ester avait été antérieurement préparé par E. E. Blaise et H. Gault [1] par condensation de l'ester oxalacétique avec l'aldéhyde propionique en milieu aqueux en présence de diéthylamine ou de pipéridine. Nous avons utilisé le *mode opératoire* suivant :

Dans une conserve à parois épaisses munie d'un agitateur mécanique, on introduit 200 g d'ester oxalacétique distillé (1,05 mol.) et 32 g d'aldéhyde propionique (0,51 mol.) dissous dans 20 cm³ d'eau. On ajoute alors 1 cm³ de pipéridine. On agite pour faciliter le contact et on refroidit de façon à ce que la température ne monte pas au-dessus de 30°. Après 30 minutes d'agitation, on introduit de nouveau 1 cm³ de pipéridine, puis, après une heure, de nouveau 1 cm³ de pipéridine. Le pH atteint étant 5,5, le mélange réactionnel s'épaissit brusquement et se transforme en un sirop très épais que surmonte la solution aqueuse. On abandonne en glacière. Il faut attendre trois mois pour apercevoir un début de cristallisation au sein du sirop. Pour les préparations suivantes, la possibilité d'amorcer le sirop facilite la cristallisation qui s'effectue alors après 15 jours. On broie avec de petites quantités d'alcool refroidi à 0° la masse assez dure enfin formée. Après plusieurs essorages, on obtient 130 g d'un produit cristallisé blanc identifié à l'ester propylidène-*bis*-oxalacétique hydraté (Rdt : 60 %). Les filtrats alcooliques donnent par évaporation des sirops collants formés vraisemblablement de produits polymérisés.

Identification du produit formé. — L'ester propylidène-*bis*-oxalacétique hydraté fond sur le bloc Maquenne à partir de 110° et, par projection, à 125°. Il recristallise dans l'alcool dilué; s'il se sépare sous forme d'huile, il est nécessaire d'ajouter quelques gouttes d'acide acétique pour l'obtenir cristallisé.

Sa solution alcoolique n'est colorée ni à froid ni à chaud par le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

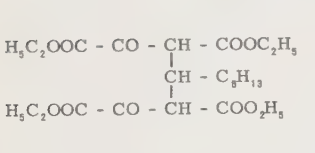
	M	C %	H %
Calculé pour $C_{19}H_{30}O_{11}$ ...	434,4	52,5	6,90
Trouvé		52,49	7,12

Bis 2,4-dinitrophénylhydrazone. — Après recristallisation dans l'alcool dilué, on obtient des paillettes jaunes (F : 140°).

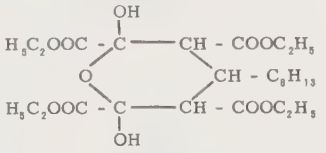
Dosage d'azote :

Calculé pour $C_{31}H_{36}O_{16}N_8$ M : 776,65 N % : 14,4
Trouvé N % : 14,06

e) *Condensation de l'ester oxalacétique avec l'oenanthaldéhyde. Ester oenanthylidène-bis-oxalacétique*



Forme anhydre



Forme hydratée

Nous avons préparé cet ester en suivant les indications de E. E. Blaise et H. Gault [1], par condensation de l'ester oxalacétique avec l'aldéhyde heptylique en milieu aqueux en présence de pipéridine ou de diéthylamine. Nous avons effectué la première condensation sur une quantité réduite pour obtenir une cristallisation plus rapide, celle-ci devant servir pour amorcer les condensations suivantes.

Mode opératoire. — Dans une conserve à parois épaisses munie d'un agitateur mécanique, on introduit 47 g d'ester oxalacétique distillé (0,27 mol.) et 15 g d'aldéhyde heptylique pure (0,13 mol.) dissous dans 5 cm³ d'eau. On ajoute en une seule fois 0,6 cm³ de pipéridine dissous dans 5 cm³ d'eau. Après 15 minutes d'agitation il se produit un échauffement et la température du mélange monte à 40°. On refroidit immédiatement et on maintient la température entre 20 et 25°. On ajoute de nouveau 0,6 cm³ de pipéridine dissous dans 6 cm³ d'eau. Le pH atteint 5. Il se sépare, après une heure d'agitation, un sirop épais surmonté d'une solution aqueuse. On abandonne en glacière deux mois avant de voir apparaître un début de cristallisation. Les sirops préalablement amorcés commencent à cristalliser au bout de 20 jours. On broie au mortier la masse dure enfin obtenue avec de petites quantités d'alcool refroidi à 0°. Après plusieurs essorages, on obtient 30 g d'une poudre cristallisée blanche identifiée à l'ester heptylidène-*bis*-oxalacétique (Rdt : 60 %). L'évaporation des filtrats donne des sirops collants et épais.

Identification du produit formé. — L'ester oenanthylidène-*bis*-oxalacétique hydraté fond sur le bloc Maquenne à partir de 110° et par projection à 135°. Il recristallise dans l'alcool dilué; s'il se sépare sous forme d'huile, il suffit d'ajouter quelques gouttes d'acide acétique pour l'obtenir cristallisé.

Sa solution alcoolique n'est colorée ni à froid ni à chaud par le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{23}H_{38}O_{11}$ ...	490,5	56,32	7,75
Trouvé		56,20	7,80

La préparation de la phénylhydrazone et de la 2,4-dinitrophénylhydrazone a conduit à des produits huileux qu'il n'a pas été possible de faire cristalliser.

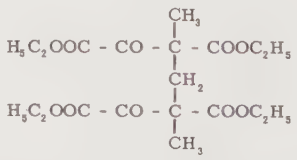
A. — Condensation aldéhydique de l'ester méthyloxalacétique

1. — Rappel bibliographique sur les condensations aldéhydiques des esters méthyl-acétylacétique et méthyl-oxalacétique

Les esters β-cétoniques monosubstitués en α se condensent avec les aldéhydes acycliques suivant le processus normal d'hydroxycarbonylation pour donner le dérivé hydroxyalcoylé de l'ester.

H. Gault [9, 10] fait réagir le formaldéhyde en solution aqueuse avec l'ester α-méthyl-acétylacétique à — 10° en présence de traces de carbonates alcalins et obtient l'ester α-méthyl-α-hydroxyméthyl-acétylacétique ($E_{0,5}$: 96°); dans les mêmes conditions, avec l'acétaldéhyde il obtient l'ester α-méthyl-α-hydroxy-éthyl-acétylacétique ($E_{1,2}$: 88°).

D'autre part E. E. Blaise et H. Gault [1] ont opéré dans les conditions indiquées par Knoevenagel pour obtenir l'ester méthylène-*bis*-méthyloxalacétique de formule :



Ils n'ont pas obtenu ce produit; ils récupèrent une partie de l'ester méthyloxalacétique non entré en réaction et un produit visqueux incristallisable et indistillable qu'ils n'ont pas identifié.

Nous avons effectué nous-même deux essais de condensation suivant les techniques employées pour l'obtention de l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique.

2. — Etude expérimentale de la condensation aldéhydique de l'ester méthyloxalacétique

a) *Préparation de l'ester méthyloxalacétique*

Cet ester avait été préparé par E. E. Blaise et H. Gault [1] selon la méthode indiquée par Wislicénus et Arnold [19], c'est-à-dire en présence de so-

dium métallique ou d'éthylate de sodium sec. Ils avaient obtenu un rendement de 45 %.

Nous l'avons préparé avec un rendement de 70 % en opérant en présence d'éthylate de sodium en solution alcoolique selon la méthode du brevet américain 948-201 [18] que nous avons employée pour la préparation de l'ester oxalacétique.

Mode opératoire. — Un mélange équimoléculaire d'oxalate et de propionate d'éthyle est versé dans une solution alcoolique d'éthylate de sodium à température ordinaire et ensuite porté à reflux pendant 30 minutes. On évapore l'alcool au bain d'eau à 50° sous une pression de 100 mm pendant 2 heures, puis on termine l'évaporation des dernières traces d'alcool sous 15 mm. On obtient ainsi l'énolate sodé sous forme d'huile que l'on reprend par un mélange d'acide chlorhydrique et de glace en milieu éthéré pour obtenir l'ester libre. La solution éthérée est lavée avec de petites quantités d'eau froide jusqu'à disparition des ions Cl^-, puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée. On obtient une huile que l'on distille sous pression réduite, on recueille l'ester méthyloxalacétique (E_{15} : 125°).

C'est un liquide incolore dont la solution alcoolique est colorée en rouge intense par le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_9H_{14}O_5$	202,2	53,46	6,93
Trouvé		53,81	7,02

b) *Condensation de l'ester méthyloxalacétique avec le formaldéhyde suivant la méthode de Knoevenagel*

Mode opératoire. — Dans un récipient muni d'un agitateur mécanique, on introduit 101 g (0,5 mol.) d'ester méthyloxalacétique et 25 cm³ (0,25 mol.) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40 %, puis 1 cm³ de pipéridine dissous dans 6 cm³ d'éthanol. Ensuite, par intervalles d'une demi-heure, on introduit quatre fois 1 cm³ de pipéridine en solution dans 6 cm³ d'alcool, de façon à amener finalement le pH du mélange à 5. La température à l'intérieur du récipient est maintenue entre 0 et + 5° par un bain réfrigérant. On abandonne 48 heures à la température du laboratoire. La solution reste homogène et limpide. On évapore sous pression réduite l'eau et l'alcool. On reprend le résidu par 250 cm³ d'éther ; la solution éthérée est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique dilué à 1 % pour éliminer la pipéridine, puis à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. L'huile brute obtenue est soumise à la distillation fractionnée :

Huile brute	85 g
Fraction 1 $E_{0,7}$: 70- 96°	20 g
Fraction 2 $E_{0,7}$: 96- 98°	25 g
Fraction 3 $E_{0,7}$: 130-136°	30 g
Pertes	10 g

Fraction 1. — Elle est constituée par un mélange d'oxalate et de propionate d'éthyle, produits de dégradation de l'ester méthyloxalacétique.

Fraction 2. — Elle a été identifiée à l'ester méthyloxalacétique non entré en réaction par les déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_9H_{14}O_5$	202,2	53,46	6,93
Trouvé		53,72	7,05

Fraction 3. — Elle a été identifiée à l'ester méthyl-3 cétobutyrolactone carboxylique par l'indice de réfraction $n_D^{19°}$: 1,4605, (littérature [20] : $n_D^{19°}$: 1,4607), par son anilide F : 74° (littérature : F : 75°) ainsi que par les déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_8H_{10}O_5$	186	51,66	5,45
Trouvé		51,94	5,73

c) *Condensation de l'ester méthyloxalacétique avec le formaldéhyde suivant la méthode de Cope* [3]

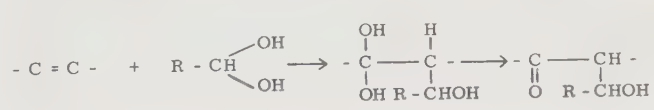
On mélange 101 g d'ester méthyloxalacétique (0,5 mol.) et 25 cm³ d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40 % (0,25 mol.). On ajoute 50 cm³ d'éthanol pour homogénéiser le mélange, puis 0,85 cm³ d'acide acétique et 3 cm³ de pipéridine dissous dans 3 cm³ d'éthanol. Le mélange est maintenu à + 5° avec refroidissement par bain extérieur. Après 7 heures à + 5° on introduit de nouveau 1,5 cm³ de pipéridine dissous dans 2 cm³ d'éthanol et 0,41 cm³ d'acide acétique. Le pH est 5. On abandonne 36 heures à + 5°. On traite le produit de condensation comme dans l'essai décrit au paragraphe *b*. On soumet l'huile brute à la distillation fractionnée. On recueille 47 g d'ester méthyloxalacétique non entré en réaction et 35 g d'ester méthyl-3 cétobutyrolactone carboxylique. Le rendement en composé lactonique est de 76 %.

Nous avons obtenu le composé lactonique dans les conditions d'obtention des esters alcoylidène-*bis*-oxalacétique et nous en donnons ci-après une explication.

d) *Mécanisme de la réaction* [21, 23]

Cette réaction s'effectue en trois stades.

1°) Le *premier stade* est la formation du dérivé monohydroxyalcoylé suivant le processus d'hydroxycarbonylation : la forme hydratée de l'aldéhyde appelée *molécule associée* s'additionne sur la double liaison de l'ester oxalacétique (forme énolique) appelé *molécule associante* et une élimination d'eau conduit au composé hydroxyalcoylé suivant le schéma :



Cette interprétation est en accord avec les théories électroniques modernes [21].

Ce composé hydroxyalcoylé se forme en présence de bases, celles-ci catalysant la formation de l'ion carbéniate-énolate : $H_5C_2OOC\text{-}CO\text{-}\overline{C}H\text{-}COOC_2H_5$ sur lequel réagit la molécule associée.

Ces condensations s'effectuant en milieu aqueux, les bases employées réagissent sur l'eau suivant les réactions :

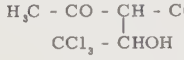
a) Cas de la déthylamine (Knoevenagel et Klages, Rabes et Elze, E. E. Blaise et H. Gault)

$$(C_2H_5)_2NH + H_2O \longrightarrow (C_2H_5)_2NH^+ + OH^-$$

b) Cas des carbonates alcalins (H. Gault et J. Burkard, H. Gault et T. Wendling)

$$CO_3^{--} + H_2O \longrightarrow CO_3H^- + OH^-$$

2°) Le *deuxième stade* est la déshydratation du composé hydroxyalcoylé formé. Le comportement de ce composé hydroxyalcoyl-oxalacétique et les réactions suivantes dépendent de la facilité avec laquelle il se déshydrate. Cette déshydratation d'après G. Mennicken [12] dépend du groupement -RCHOH, et plus particulièrement du caractère électronique de R et évidemment de la mobilité de l'hydrogène du carbone médian. Les esters dans lesquels le radical R de l'aldéhyde est très électronégatif, retiennent l'hydroxyle et la déshydratation est difficile. C'est le cas du composé suivant :



cité par Kulkarni [22] et qui a pu être isolé.

Si, au contraire, R est électropositif; il se déshydrate aisément.

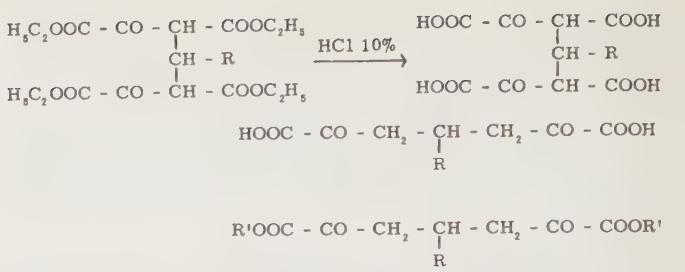
Dans le cas précis où l'ester β-cétonique est l'ester oxalacétique, la lactonisation dans certaines conditions est plus rapide que la déshydratation.

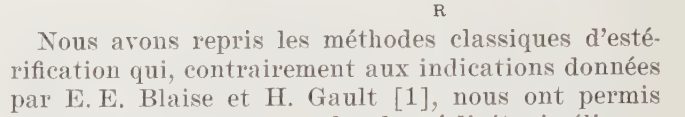
3°) Le *troisième stade* est l'addition (Michaël) d'une deuxième molécule d'ester β-cétonique sur la double liaison éthylénique du dérivé alcoylidène-acidylacétique [23].

Dans le cas des condensations de l'ester méthyloxalacétique avec l'aldéhyde formique, le carbone médian est substitué et la déshydratation ne pouvant se produire, nous obtenons le composé lactonique.

II. — PREPARATION ET ESTERIFICATION DES ACIDES α, α'-DICETOPIMELIQUES

Nous traitons dans cette deuxième partie de la préparation des acides α, α'-dicétopiméliques à partir des esters alcoylidène-*bis*-oxalacétiques, puis de l'estérification de ces acides.





Nous avons repris les méthodes classiques d'estérification qui, contrairement aux indications données par E. E. Blaise et H. Gault [1], nous ont permis d'obtenir les esters-γ-alcoyl-α, α'-dicétopiméliques. Nous divisons cette deuxième partie en trois chapitres traitant chacun de l'acide et des esters de chaque terme de la série.

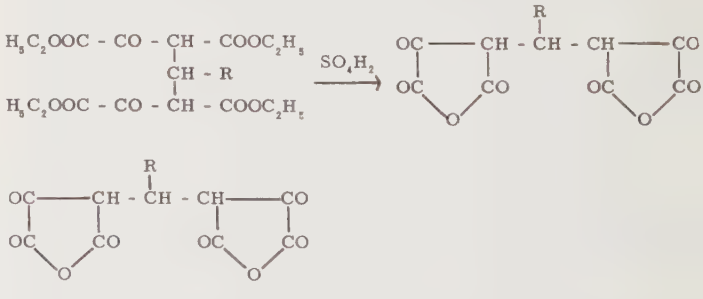
On sait que les esters β-cétoniques et entre autres les esters oxalacétiques subissent la coupure cétonique sous l'action des agents d'hydrolyse acide.

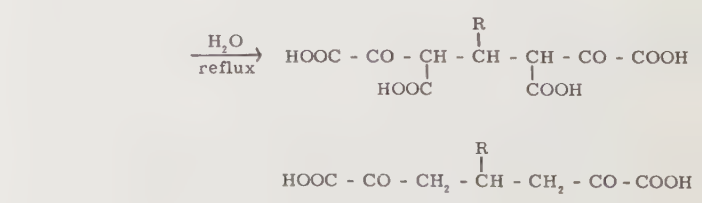
Nous exposons ci-après les différentes méthodes d'hydrolyse déjà utilisées dans le cas des esters oxalacétiques.

Mébus [26], Wislicénus et Arnold [25], Rasow et Bauer [26] utilisent l'acide sulfurique à 10 %, Neublig et Péterson [27] emploient de l'acide sulfurique à 30 % ; Adikes et Andresen [28], Vogel et Schinz [29] utilisent de l'acide chlorhydrique à 20 %. J. Schreiber [30] emploie le mélange sulfochlorhydrique, mais l'hétérogénéité du mélange génant la décarboxylation, il utilise le mélange acétochlorhydrique ou acétobromhydrique pour décarboxyler les esters oxalacétiques fortement substitués.

Dans le cas des esters oxalacétiques substitués par des radicaux encombrants sur le carbone voisin du groupement carbonyle, l'hydrolyse est plus difficile. On passe alors par l'intermédiaire de l'anhydride qu'il suffit de chauffer en milieu aqueux pour obtenir quantitativement le produit décarboxylé.

E. E. Blaise et H. Gault [1] ont obtenu ainsi les acides α, α'-dicétopiméliques à partir des dianhydrides correspondants aux esters alcoylidène-*bis*-oxalacétiques suivant la suite des réactions ci-dessous :





J. Schreiber [30] prépare les acides pyruviques α substitués par l'intermédiaire des anhydrides des acides correspondants aux esters oxalacétiques substitués.

A. — Acide et esters α, α′-dicétopiméliques

1. — *Acide α, α′-dicétopimélique*

HOOC - CO - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CO - COOH

a) *Préparation par hydrolyse et décarboxylation directe de l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique*

Mode opératoire. — Dans un ballon d'un litre à deux tubulures muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'un dispositif permettant de recueillir les gaz dégagés; on introduit 130 g (0,32 mol.) d'ester méthylène-*bis*-oxalacétique et 520 cm³ d'acide chlorhydrique à 17 %. Il est indispensable de maintenir une agitation mécanique énergique afin de faciliter le contact, l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique étant insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué. On porte à l'ébullition et on maintient le reflux pendant 3 heures. Au bout de ce temps le dégagement gazeux cesse pratiquement.

Volume de gaz carbonique théorique : 14 300 cm³.

Volume de gaz carbonique recueilli : 14 000 cm³.

On filtre les résines formées. La solution chlorhydrique est limpide et légèrement colorée en rouge. On l'évapore à sec au bain d'eau à 50° et sous pression réduite. On reprend le résidu d'évaporation plusieurs fois à l'eau en vue d'éliminer l'acide chlorhydrique. Le produit brut obtenu est séché à l'étuve à 50° et donne 55 g d'un produit cristallisé coloré en brun (Rdt quantitatif) identifié à l'acide α, α′-dicétopimélique.

Identification du produit formé. — L'acide α, α′-dicétopimélique peut être recristallisé dans l'acétate d'éthyle, mais on récupère sous forme cristallisée la moitié seulement du produit mis en œuvre. Dans l'acide acétique la perte en produit est encore plus importante. On peut, suivant Cope [3], le recristalliser dans l'acétone et le benzène; le rendement est alors supérieur.

Il est très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool éthylique et l'acétone, très peu soluble dans l'éther et le benzène.

Il fond par projection sur le bloc Maquenne à 127-128°.

En solution alcoolique, il donne une coloration brun noir avec le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_7H_8O_6$	188,1	44,68	4,25
Trouvé		44,50	4,30

b) *Préparation à partir du dianhydride correspondant à l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique*

Mode opératoire. — Le dianhydride est obtenu en dissolvant 200 g d'ester méthylène-*bis*-oxalacétique dans 400 g d'acide sulfurique concentré. La précipitation est totale au bout de 4 jours. On essore sur verre fritté et on recueille ainsi 100 g de dianhydride. On y ajoute 250 cm³ d'eau; la dissolution est totale. On introduit cette solution dans un ballon surmonté d'un refrigérant ascendant sur lequel on adapte un dispositif permettant de recueillir les gaz dégagés. On porte à l'ébullition et on maintient le reflux jusqu'à cessation du dégagement du gaz carbonique. La quantité théorique de gaz est recueilli en 1 h 30. On évapore la solution aqueuse sous pression réduite au bain d'eau à 50°. L'acide α, α′-dicétopimélique précipite au cours de la concentration, il suffit d'essorer pour obtenir un acide brut sous forme de cristaux blancs. Par évaporation complète du filtrat, on obtient des cristaux bruns que l'on sèche à l'étuve à 50°. Le rendement est de 90 %. L'acide brut obtenu fond à 125°. Il a été identifié à l'acide α, α′-dicétopimélique par le point de fusion de son mélange avec celui préparé par décarboxylation directe au paragraphe *a*.

c) *Sels*

Sel de sodium

5,6 g d'acide α, α′-dicétopimélique sont dissous dans 100 cm³ d'éthanol, on ajoute 38 cm³ de soude alcoolique N. On obtient 5,3 g d'un solide blanc que l'on recristallise dans l'éthanol à 50 %. On le sèche à l'étuve à 70°. Ce solide est identifié à l'α, α′-dicétopimélate de sodium.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_7H_6O_6Na_2$ ...	232,1	36,30	2,58
Trouvé		36,55	3,01

Sel d'hexaméthylène-diamine

Il nous a paru intéressant de préparer le sel d'hexaméthylène-diamine de l'acide α, α′-dicétopimélique, ce sel pouvant sous l'action de la chaleur perdre deux molécules d'eau et donner des macromolécules du type polyamides.

La technique suivie a été celle indiquée par G. Champetier et G. Beauvalet [31] pour la préparation du sel d'hexaméthylène-diamine de l'acide α, α′-dihydroxyadipique.

Mode opératoire. — On utilise de l'hexaméthylène-diamine fraîchement distillé (E_{13} : 85°).

Essai 1. — On dissout 4,7 g d'acide α, α′-dicétopimélique dans 33 cm³ de méthanol; on prépare d'autre part une solution de 2,9 g d'hexane-diamine dans 6 cm³ de méthanol. Le mélange des deux solutions

s'effectue à température ordinaire en versant celle de l'amine dans celle de l'acide. Le mélange brunit considérablement et même en refroidissant énergiquement aucun précipité ne se forme. L'évaporation du solvant effectuée sous pression réduite donne une résine noire.

Essai 2. — Il a été effectué dans les mêmes conditions de température, mais en utilisant l'éthanol comme solvant. La réaction est exothermique et une résine noire se forme immédiatement. Nous n'avons pu jusqu'à présent continuer cette étude.

d) *Oxime*

Nous avons employé deux méthodes différentes.

On dissout 0,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 3 cm³ d'eau. On ajoute à cette solution 0,2 g d'acide α, α'-dicétopimélique et 2 cm³ d'une solution de soude à 10 %. On porte au reflux pendant 10 minutes; ensuite on refroidit énergiquement et, même en grattant les parois avec un agitateur en verre et en laissant en glacière, on ne remarque pas de précipitation.

On mélange 0,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 2 cm³ d'eau à 0,2 g d'acide α, α'-dicétopimélique. La solution limpide initialement se trouble après quelques minutes, en même temps qu'il se produit un léger échauffement. Le produit solide essoré fond par projection sur le bloc Maquenne à 175° en se décomposant. Ce produit est identifié à l'acide α, α'-dioximinopimélique.

La dioxime ne peut être recristallisée dans l'eau à l'ébullition, elle perd deux molécules de gaz carbonique et donne le dinitrile glutarique. Elle recristallise difficilement dans l'alcool dilué, mais facilement dans le dioxane. Recristallisée, elle fond en se décomposant à 187°.

Dosage d'azote :

	M	N %
Calculé pour $C_7H_{10}O_6N_2$	218,16	12,83
Trouvé		12,75

2. — *α, α'-dicétopimélate d'éthyle*

$H_5C_2OOC - CO - (CH_2)_3 - CO - COOC_2H_5$

a) *Préparation par estérification directe de l'acide α, α'-dicétopimélique*

1°) *Estérification azéotropique.* — Dans un ballon de 1 000 cm³ surmonté d'une colonne Vigreux sur laquelle on adapte un refrigérant droit descendant, on introduit 94 g d'acide α, α'-dicétopimélique (0,5 mol.), 0,5 cm³ d'acide sulfurique concentré et un mélange de 500 cm³ d'alcool éthylique absolu et 250 cm³ de toluène sec. On distille jusqu'à ce que la température atteigne 77°. On ajoute alors 500 cm³ d'éthanol et 250 cm³ de toluène, on recueille une seconde fois par distillation le mélange azéotropique; puis on ajoute une troisième fois le mélange (éthanol : 300 cm³ - toluène : 150 cm³). On conduit la distillation jusqu'à 77°, puis on concentre jusqu'à 100 cm³ la solution alcoolique sous pression réduite. On la verse ensuite sur 250 cm³ de glace. On extrait avec 1 000 cm³ d'éther et on lave la solution éthérée à l'eau jusqu'à disparition des ions SO_4^{--}. Après séchage de la solution éthérée sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, on recueille une huile mobile que l'on soumet à la distillation fractionnée.

Huile brute	110 g
Fraction 1 : $E_{0,2}$: 140-145°	83 g
Résidu	13 g
Pertes	14 g

La fraction 1 est identifiée à l'α, α'-dicétopimélate d'éthyle. Il est obtenu avec un rendement de transformation de 65 %. On peut également employer pour sa préparation le mélange estérifiant : alcool éthylique-benzène.

2°) *Estérification en présence d'acide sulfurique et d'éthanol.* — Dans un ballon de 1 000 cm³ surmonté d'un refrigérant ascendant, on introduit 94 g d'acide α, α'-dicétopimélique (0,5 mol.) 500 cm³ d'alcool éthylique absolu et 5 cm³ d'acide sulfurique concentré. On porte à l'ébullition et on maintient le reflux pendant 7 heures. On concentre la solution alcoolique sous pression réduite jusqu'à un volume de 100 cm³ et on verse ce résidu alcoolique sur 250 cm³ de glace. On reprend par 1 000 cm³ d'éther, lave la solution éthérée par trois fois 50 cm³ d'eau afin d'éliminer l'acide sulfurique. Après séchage de la solution éthérée sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, on recueille une huile que l'on soumet à la distillation fractionnée.

Huile brute	90 g
Fraction 1 : $E_{0,1}$: 110-135°	5 g
Fraction 2 : $E_{0,07}$: 135-140°	70 g
Résidu	10 g
Pertes	5 g

La fraction 2 est identifiée à l'α, α'-dicétopimélate d'éthyle. Il est obtenu avec un rendement de transformation de 55 %.

3°) *Identification des produits formés.* — L'ester α, α'-dicétopimélique a les caractéristiques physiques suivantes :

E_{13} : 172-174° $E_{0,1}$: 140-142° $E_{0,05}$: 125-127°
$n_D^{25°}$: 1,4611.

En solution alcoolique, il donne une coloration brun-noir avec le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{11}H_{16}O_6$	244,23	54,09	6,55
Trouvé		54,18	6,37

Dérivés hydraziniques.

α) *Diphénylhydrazone.* — Elle se forme en milieu alcoolique et précipite lentement sous forme de paillettes jaunes qu'on recristallise dans l'alcool dilué (F : 148° (Maquenne)).

Dosage de carbone, d'hydrogène et d'azote :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{23}H_{28}O_4N_4$ ...	65,07	6,61	13,22
Trouvé	64,81	6,72	13,4

β) *Bis-2,4-dinitrophénylhydrazone.* — Elle est préparée en milieu acide sulfurique-alcool et précipite sous forme de paillettes jaune-orangé que l'on recristallise dans un mélange d'alcool et d'acétate d'éthyle (F : 155° (Maquenne)).

Dosage de carbone, d'hydrogène et d'azote :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{23}H_{24}O_{12}N_8$ ...	45,73	4,01	18,52
Trouvé	46,10	4,78	18,57

De ces deux méthodes d'estérification, nous avons retenu la méthode azéotropique pour deux raisons :

a) Le rendement de transformation est supérieur;

b) dans la méthode d'estérification par l'alcool éthylique en présence d'acide sulfurique, il nous est arrivé d'isoler un produit plus riche en carbone que l'α, α'-dicétopimélate d'éthyle, comme l'avaient signalé E. E. Blaise et H. Gault [1]. Nous avons identifié ce produit au dérivé monoéthoxylé à l'une des fonctions énols de l'ester dicétonique. Ce produit ne se forme que si nous utilisons de l'alcool éthylique à plus de 5 % d'acide sulfurique.

Cet ester est l'éthoxy-2 heptène-2 céto-6-dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - \underset{\displaystyle H_5C_2O}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - CH_2 - CH_2 - CO - COOC_2H_5.$$

Il a les caractéristiques physiques suivantes :

$$E_{0,07} : 135° \quad n_D^{25°} : 1,4589$$

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{13}H_{20}O_6$	272,3	57,32	7,39
Trouvé		57,03	7,22

γ) *2,4-Dinitrophénylhydrazone.* — Cherchant à préparer la 2,4-dinitrophénylhydrazone de ce produit par l'action de la 2,4-dinitrophénylhydrazine en milieu acide sulfurique-alcool, nous avons isolé un dérivé dont le point de fusion est 155° et dont le point de fusion du mélange avec la 2,4-dinitrophénylhydrazone de l'α, α'-dicétopimélate d'éthyle est également 155°. Ce dérivé est identifié à la 2,4-dinitrophénylhydrazone de l'ester dicétonique par ses déterminations analytiques.

Dosage de carbone, d'hydrogène et d'azote :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{23}H_{24}O_{12}N_8$ ...	45,73	4,01	18,52
Trouvé	46,19	4,28	18,7

On peut penser que le milieu sulfurique dans lequel on opère provoque le départ du groupement éthoxyle pour redonner naissance à l'ester dicétonique à partir duquel se forme la 2,4-dinitrophénylhydrazone.

b) *Préparation par l'intermédiaire du dianhydride correspondant à l'ester méthylène*-bis-*oxalacétique*

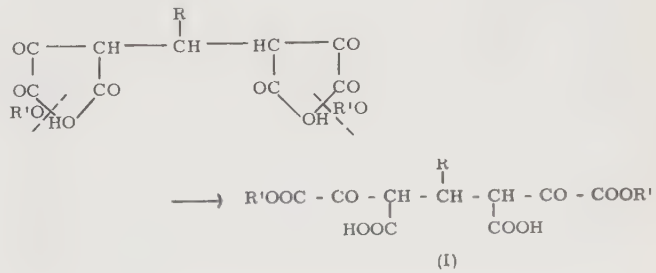
1°) *Mode opératoire.* — Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant à l'extrémité duquel on adapte un dispositif permettant de recueillir les gaz dégagés, on introduit 50 g de dianhydride et 250 cm³ d'alcool éthylique absolu. La dissolution est totale; on porte la solution à l'ébullition et on maintient le reflux jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On recueille en 2 heures les 2/3 du volume théorique de gaz carbonique. On maintient de nouveau le reflux pendant 8 heures. On concentre la solution alcoolique sous pression réduite au bain d'eau jusqu'à un volume de 100 cm³ que l'on verse sur 250 cm³ de glace. On extrait la solution hydroalcoolique par deux fois 500 cm³ d'éther et on lave la solution éthérée jusqu'à disparition des ions SO_4^{--}. Après séchage de la solution éthérée sur sulfate de sodium et évaporation des solvants, on obtient une huile mobile (40 g) dont la solution alcoolique est colorée en rouge-brun par le chlorure ferrique. On observe au cours de la première distillation une décomposition partielle de cette huile; il passe cependant entre 140-150°/0,1 mm un liquide huileux que l'on soumet à une nouvelle distillation. On obtient une fraction ($E_{0,05}$: 125-127°) dont la solution alcoolique est colorée en brun-noir par le chlorure ferrique, et qui est identifiée à l'α, α'-dicétopimélate d'éthyle par les déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

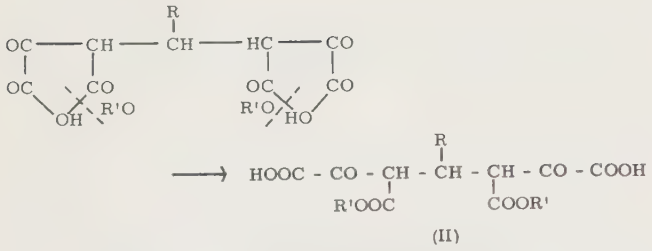
	M	C %	H %
Calculé pour $C_{11}H_{16}O_6$	244,23	54,09	6,55
Trouvé		53,83	6,90

2°) *Mécanisme réactionnel.* — Le fait que nous n'avons jamais pu obtenir la quantité théorique de gaz carbonique mais seulement les 2/3, même en prolongeant le chauffage, peut s'expliquer de la façon suivante : il y a estérification de deux des quatre fonctions acides par ouverture des cycles renfermant la fonction anhydride, selon les réactions 1 et 2.

Réaction 1 :



Réaction 2 :



(II)

La réaction 1 est prédominante comme le montre le taux de décarboxylation. En effet le diester I dont les deux fonctions acides libres sont chacune en β par rapport à l'un des groupements carbonyles peut se décarboxyler facilement; alors que dans la réaction 2, les groupements carboxyles libres du diester II sont chacun en α par rapport au groupement carbonyle. La réaction se faisant en milieu anhydre, l'ester II ne s'hydrolyse pas et les groupements carboxéthyles sont stables.

3. — *α, α'-dicétopimélate de méthyle*

$H_3COOC - CO - (CH_2)_3 - CO - COOCH_3$.

E. E. Blaise et H. Gault [1] l'avaient préparé par chauffage direct de l'acide α, α'-dicétopimélique avec un grand excès d'alcool méthylique à l'autoclave pendant 8 heures à 140°. L'estérification par cette méthode nous a conduit à l'ester neutre de méthyle mais avec un rendement très faible (10 %). Pour cette raison, nous avons essayé deux autres méthodes d'estérification.

a) *Préparation par estérification directe de l'acide α, α'-dicétopimélique*

1°) *Par le méthanol en présence de gaz chlorhydrique.* — Dans un erlenmeyer de 500 cm³, on introduit 30 g d'acide α, α'-dicétopimélique (0,15) mol.) et 200 cm³ d'alcool méthylique absolu. La dissolution est totale. On fait passer pendant 6 heures un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec obtenu par action de l'acide sulfurique concentré sur de l'acide chlorhydrique. La solution méthanolique est saturée à température ordinaire par 61 g de gaz chlorhydrique, puis à 0° par 51 g de gaz chlorhydrique. On verse alors cette solution sur un mélange de 257 g de bicarbonate de sodium et de 500 cm³ de glace. La neutralisation s'effectue en 15 minutes et nous remarquons la formation de résines et de gommes. On extrait la solution hydroalcoolique avec 500 cm³ d'éther en une seule fois. La solution éthérée, lavée une fois à l'eau est séchée sur sulfate de sodium et évaporée. L'huile résiduaire (21 g) est soumise à la distillation fractionnée.

On recueille une fraction ($E_{0,1}$: 107-115°) (17 g). Le lendemain, on observe au sein de ce liquide l'apparition d'un gros cristal sans qu'il se produise par cet amorçage aucune cristallisation complémentaire.

Le cristal, recristallisé dans l'alcool dilué fond à 63° (Maquenne) et est identifié à l'α, α'-dicétopimélate de méthyle. par les déterminations analytiques.

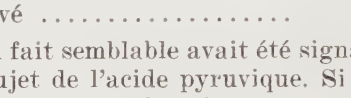
Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_9H_{12}O_6$	216,2	50,12	5,55
Trouvé		49,84	5,64

La fraction $E_{0,1}$: 107-115° est soumise à une nouvelle distillation; on recueille un liquide mobile incolore dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

$E_{0,1}$: 107° $\quad n_D^{20°}$: 1,4721

Nous avons identifié ce produit au dérivé monométhoxylé à l'une des fonctions énols de l'ester dicétonique, c'est-à-dire le méthoxy-2 heptène-2 céto-6 dioate de méthyle :



par les déterminations analytiques suivantes.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{10}H_{14}O_6$	230,2	52,17	6,08
Trouvé		52,40	6,21

Un fait semblable avait été signalé par H. Gault [3] au sujet de l'acide pyruvique. Si l'on sature à froid par l'acide chlorhydrique gazeux une solution éthanolique d'acide pyruvique, l'ester formé se lactonise et la fonction énol du composé lactonique s'alcoolyse. On obtient le dérivé éthoxylé suivant la réaction :

2°) *Par le méthanol en présence d'acide sulfurique.* — Dans un ballon de 1 000 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit 40 g d'acide α, α'-dicétopimélique (0,21 mol.), 400 cm³ d'alcool méthylique absolu et 2 cm³ d'acide sulfurique concentré. On porte la solution à l'ébullition et on maintient le reflux pendant 6 heures. On concentre sous pression réduite, au bain d'eau, la solution méthanolique jusqu'à un volume de 100 cm³. On verse le résidu alcoolique sur 200 cm³ de glace et on extrait par 500 cm³ d'éther. La solution éthérée est lavée à l'eau jusqu'à disparition des ions SO_4^{--}, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. On obtient une huile que l'on soumet à la distillation fractionnée.

Huile brute	38 g
Fraction 1 $E_{0,3}$: 30- 35°	10 g
Fraction 2 $E_{0,1}$: 134-140°	22 g

La fraction 1 est distillée à la pression ordinaire (E : 141°).

La fraction 2 se prend en masse deux jours après la distillation. Ce solide recristallisé dans l'alcool

dilué fond à 63° (Maquenne) et est identifié à l'α, α'-dicétopimélate de méthyle par les déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_9H_{12}O_6$	216,2	50,12	5,55
Trouvé		50,26	5,70

En solution alcoolique, il donne une coloration brun-noir avec le chlorure ferrique. Le rendement de transformation est 48 %.

b) *Préparation par l'intermédiaire du dianhydride correspondant à l'ester méthylène-bis-oxalacétique*

Dans un ballon de 250 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant, sur lequel on adapte un dispositif permettant de recueillir les gaz dégagés, on introduit 20 g de dianhydride et 100 cm³ d'alcool méthylique absolu. La dissolution est totale. On porte la solution à l'ébullition et maintient le reflux pendant 3 heures. A ce moment, le dégagement de gaz carbonique cesse. Les deux tiers de la quantité théorique de gaz carbonique ayant été recueillis, on maintient le reflux pendant 7 heures. On concentre la solution alcoolique sous pression réduite jusqu'à un volume de 50 cm³ que l'on verse sur 100 cm³ de glace. On extrait la solution hydroalcoolique avec 250 cm³ d'éther, lave la solution éthérée jusqu'à disparition des ions SO_4^{--}, sèche sur sulfate de sodium et évapore l'éther. On obtient une huile mobile dont la solution alcoolique est colorée en rouge par le chlorure ferrique et que l'on distille sous une pression variant de 0,2 mm à 0,3 mm. On observe, tout d'abord, une production de vapeurs non condensables suivie d'une fraction ($E_{0,2\text{-}0,3}$: 135-145°). On soumet cette fraction à une nouvelle distillation qui permet d'obtenir un liquide mobile incolore ($E_{0,07}$: 124-125°). Après quelques jours une prise en masse se produit. Le solide, recristallisé dans l'alcool dilué fond à 63° (Maquenne) et est identifié à l'α, α'-dicétopimélate de méthyle par les déterminations analytiques et sa semicarbazone.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_9H_{12}O_6$	216,2	50,12	5,55
Trouvé		50,01	5,72

Disemicarbazone. — Recristallisée dans l'alcool dilué, elle fond à 258° (Maquenne).

Dosage d'azote :

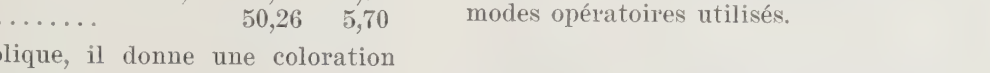
Calculé pour $C_{11}H_{18}O_6N_6$ ..... N % : 25,45
Trouvé ..... N % : 25,33

B. — Acide et esters γ-méthyl-α, α'-dicétopiméliques

Dans cette série E. E. Blaise et H. Gault [1] avaient préparé l'acide γ-méthyl-α, α'-dicétopimélique par hydratation et décarboxylation consécutive du dianhydride correspondant à l'ester éthylidène-*bis*-oxalacétique. Contrairement à ce qu'ils avaient indiqué, nous avons réussi à décarboxyler directement l'ester éthylidène-*bis*-oxalacétique et à obtenir l'acide correspondant avec un rendement quantitatif. L'ester méthylique, seul, avait été préparé par les auteurs à partir du dianhydride correspondant.

Nous décrivons ci-après les produits obtenus et les modes opératoires utilisés.

1. — Acide γ-méthyl-α, α'-dicétopimélique



a) *Préparation par hydrolyse et décarboxylation directe de l'ester éthylidène-bis-oxalacétique.*

1°) *Mode opératoire.* — C'est le même que celui employé pour l'acide α, α'-dicétopimélique et décrit au § II-A-1-c. Le produit brut d'hydrolyse est un sirop que l'on parvient à faire cristalliser par addition d'acétate d'éthyle. Toutefois, nous avons remarqué que, par extraction éthérée de la solution chlorhydrique, on sépare déjà 30 % de l'acide γ-méthyl-α, α'-dicétopimélique alors que, dans le cas de l'acide α, α'-dicétopimélique, on ne recueille aucune trace d'acide par extraction éthérée.

2°) *Identification du produit formé.* — L'acide γ-méthyl-α, α'-dicétopimélique fond au bloc Maquenne à partir de 135° et par projection à 140-141° en se décomposant. Sa solution alcoolique est colorée en brun-noir par le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_8H_{10}O_6$	202,2	47,52	4,95
Trouvé		47,60	5,11

b) *Préparation par l'intermédiaire du dianhydride correspondant à l'ester éthylidène-bis-oxalacétique*

1°) Le *dianhydride* est obtenu dans les conditions décrites précédemment et utilisées pour l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique.

2°) *Hydrolyse et décarboxylation du dianhydride.* — On introduit dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant sur lequel on adapte un dispositif permettant de recueillir les gaz dégagés, 80 g de dianhydride et 250 cm³ d'eau. La dissolution étant totale, la solution est portée à l'ébullition. On maintient le reflux jusqu'à cessation de dégagement de gaz carbonique (1 h 30). On évapore la solution aqueuse au bain d'eau à 50° sous pression réduite. L'acide γ-méthyl-α, α'-dicétopimélique précipite au cours de la concentration. On essore et recueille cet acide sous forme de cristaux blancs, alors que l'évaporation totale conduit à un sirop brun que l'on fait cristalliser par addition d'acétate d'éthyle. Ce produit est identifié à l'acide γ-méthyl-α, α'-dicétopimélique par le point de fusion de son mélange avec l'acide préparé comme il a été indiqué au paragraphe *a*.

2. — γ-MÉTHYL-α, α′-DICÉTOPIMÉLATE D'ÉTHYLE

$$H_5C_2OOC - CO - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOC_2H_5$$

a) *Préparation par estérification directe de l'acide γ-méthyl-α, α′-dicétopimélique.*

1°) L'estérification par la *méthode azéotropique* est utilisée et donne le γ-méthyl-α, α′-dicétopimélate d'éthyle avec un rendement de transformation de 70 %. L'estérification par l'éthanol en présence d'acide sulfurique conduit également au diester attendu mais avec un rendement de 65 %. Les modes opératoires sont ceux employés pour l'acide α, α′-dicétopimélique et décrits aux § II-A-2-a et b.

2°) *Identification du produit formé.* — L'ester γ-méthyl-α, α′-dicétopimélique est un liquide mobile légèrement coloré en jaune lorsqu'il est fraîchement distillé. Il a les caractéristiques physiques suivantes:

$E_{0,1}$: 141-143° $n_D^{23°}$: 1,457.

En solution alcoolique, il donne une coloration brun-noir avec le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{12}H_{18}O_6$ ...	258,26	55,81	6,98
Trouvé		56,10	7,21

Bis 2,4-dinitrophénylhydrazone. — Elle est préparée en milieu sulfurique et se présente sous forme de paillettes jaunes. Recristallisée dans l'alcool dilué, elle fond à 147° (Maquenne).

Dosage d'azote :

Calculé pour $C_{24}H_{26}O_{12}N_8$ M : 618,5 N % : 18,12
Trouvé N % : 18,20

3°) Au cours de l'estérification de l'acide γ-méthyl-α, α′-dicétopimélique par l'alcool éthylique en présence d'acide sulfurique, (alcool à plus de 5 % d'acide sulfurique) nous avons remarqué la formation du dérivé monoéthoxylé à l'une des fonctions énols de l'ester γ-méthyl-α, α′-dicétopimélique.

Cet ester est l'*éthoxy-2 heptène-2 méthyl-4 céto-6 dioate d'éthyle :*

$$H_5C_2OOC - \underset{\displaystyle H_5C_2O}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOC_2H_5.$$

Il a les caractéristiques physiques suivantes :

$E_{0,1}$: 150-152° $n_D^{23°}$: 1,459.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{14}H_{22}O_6$ ...	286,3	58,75	7,57
Trouvé		58,86	7,89

2,4-Dinitrophénylhydrazone. — Cherchant à préparer la 2,4-dinitrophénylhydrazone de ce produit par l'action de la 2,4-dinitrophénylhydrazine en milieu acide sulfurique-alcool, nous avons isolé un dérivé dont le point de fusion est 148° et le point de fusion du mélange avec la 2,4-dinitrophénylhydrazone du γ-méthyl-α, α′-dicétopimélate d'éthyle est 147°. Ce dérivé est identifié également par ses déterminations analytiques à la 2,4-dinitrophénylhydrazone de l'ester dicétonique.

Dosage de carbone, d'hydrogène et d'azote :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{24}H_{26}O_{12}N_8$ ..	46,60	4,20	18,12
Trouvé	46,49	4,58	18,10

On peut penser que le milieu sulfurique dans lequel on opère provoque le départ du groupement éthoxyle pour redonner naissance à l'ester dicétonique à partir duquel se sépare la 2,4-dinitrophénylhydrazone.

b) *Préparation par l'intermédiaire du dianhydride correspondant à l'ester éthylidène-bis-oxalacétique.*

Le mode opératoire est celui employé pour l'ester α, α′-dicétopimélique. On doit effectuer également plusieurs distillations pour obtenir un ester complètement décarboxylé. Le produit obtenu est identifié à l'ester γ-méthyl-α, α′-dicétopimélique par ses déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{12}H_{18}O_6$	258,2	55,81	6,98
Trouvé		56,33	7,10

3. — γ-MÉTHYL-α, α′-DICÉTOPIMÉLATE DE MÉTHYLE

$$H_3COOC - CO - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOCH_3$$

a) *Préparation*

1°) Par estérification directe de l'acide γ-méthyl-α, α′-dicétopimélique. Cette estérification est effectuée par l'alcool méthylique en présence d'acide sulfurique suivant le mode opératoire déjà décrit. L'ester méthylique est obtenu avec un rendement de transformation de 65 %.

2°) Par action de l'alcool méthylique sur le dianhydride correspondant à l'ester éthylidène-*bis*-oxalacétique suivant le mode opératoire décrit précédemment. Il faut effectuer plusieurs distillations pour avoir un ester complètement décarboxylé. Le rendement est de 50 %.

b) *Identification du produit formé*

Le γ-méthyl-α, α′-dicétopimélate de méthyle est un liquide mobile légèrement coloré. En solution alcoolique il donne une coloration brun-noir avec le chlorure ferrique.

Il a les caractéristiques physiques suivantes :

$E_{0,1}$: 140-141° E_{15} : 172-174°

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{10}H_{14}O_6$	230,2	52,17	6,08
Trouvé		52,00	6,15

C. — Acide et esters γ-éthyl-α, α'-dicétopiméliques

Dans cette série E. E. Blaise et H. Gault [1] avaient préparé l'acide γ-éthyl-α, α'-dicétopimélique par hydratation suivie de décarboxylation du dianhydride correspondant à l'ester propylidène-*bis*-oxalacétique, la décarboxylation directe de l'ester ayant donné, en effet, des résultats négatifs. Contrairement à ce qu'ils avaient indiqué, nous avons réussi à décarboxyler directement l'ester propylidène-*bis*-oxalacétique et à obtenir l'acide correspondant avec un rendement quantitatif. L'ester méthylique, seul, avait été préparé par les auteurs à partir du dianhydride.

Nous décrivons ci-après les produits obtenus et les modes opératoires utilisés.

1. — Acide γ-éthyl-α, α'-dicétopimélique

a) *Préparation par hydrolyse et décarboxylation directe de l'ester propylidène-bis-oxalacétique.*

1°) *Mode opératoire.* — Il est le même que celui employé pour l'acide α, α'-dicétopimélique et déjà décrit. Le produit brut d'hydrolyse est un sirop que l'on parvient à faire cristalliser par addition d'acétate d'éthyle. Toutefois, nous avons remarqué que par extraction à l'éther de la solution d'hydrolyse chlorhydrique, on sépare déjà 50 % de l'acide γ-éthyl-α, α'-dicétopimélique alors qu'il est impossible d'extraire à l'éther une solution aqueuse d'acide α, α'-dicétopimélique.

2°) *Identification du produit formé.* — L'acide γ-éthyl-α, α'-dicétopimélique fond au bloc Maquenne à partir de 140° et, par projection, à 145° en se décomposant.

Sa solution alcoolique est colorée en brun-noir par le chlorure ferrique.

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

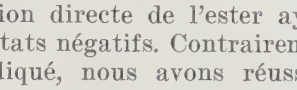
	M	C %	H %
Calculé pour $C_9H_{12}O_6$	216,1	50,12	5,55
Trouvé		49,98	5,64

b) *Préparation par l'intermédiaire du dianhydride correspondant à l'ester propylidène-bis-oxalacétique.*

1°) Le *dianhydride* est obtenu dans les conditions utilisées pour l'ester méthylène-*bis*-oxalacétique et décrites précédemment.

2°) *Hydrolyse et décarboxylation du dianhydride.* — La solution aqueuse du dianhydride est portée à l'ébullition et maintenue à reflux jusqu'à cessation du dégagement de gaz carbonique (1 h 30). Par évaporation de la solution aqueuse sous pression réduite au bain d'eau, on constate une précipitation de l'acide au cours de la concentration sous forme de cristaux blancs. Ces cristaux sont identifiés à l'acide γ-éthyl-α, α'-dicétopimélique par le point de fusion de son mélange avec l'acide préparé comme il a été indiqué au paragraphe a).

2. — γ-éthyl-α, α'-dicétopimélate d'éthyle



a) *Préparation par estérification directe de l'acide γ-éthyl-α, α'-dicétopimélique*

1°) L'estérification par la *méthode azéotropique* est employée et donne l'ester γ-éthyl-α, α'-dicétopimélique avec un rendement de transformation de 70 %. Le mode opératoire utilisé est celui employé pour l'acide α, α'-dicétopimélique et déjà décrit.

2°) L'estérification *par l'éthanol en présence d'acide sulfurique* conduit essentiellement au dérivé éthoxylé à l'une des fonctions énols.

b) *Identification des produits formés*

1°) *γ-éthyl-α, α'-dicétopimélate d'éthyle.* — Cet ester est un liquide mobile légèrement coloré en jaune quand il est fraîchement distillé; si l'on veut le conserver, il se colore de plus en plus en rouge-brun. Il a les caractéristiques physiques suivantes :

$E_{0,05}$: 128-130° $n_D^{25°}$: 1,4557.

En solution alcoolique, il donne une coloration brun-noir avec le chlorure ferrique.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

Calculé pour $C_{13}H_{20}O_6$ .. C %: 57,32 H %: 7,39
Trouvé ..... C %: 57,71 H %: 7,40

2°) *Ethoxy-2 heptène-2 éthyl-4 céto-6 dioate d'éthyle.* — Cet ester est un liquide mobile jaune, dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

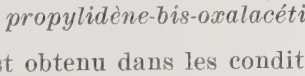
$E_{0,07}$: 147-148° $n_D^{20°}$: 1,460

Il a été identifié par les déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

Calculé pour $C_{15}H_{24}O_6$ .. C %: 59,92 H %: 7,99
Trouvé ..... C %: 59,77 H %: 7,86

3. — γ-éthyl-α, α'-dicétopimélate de méthyle



Il a été préparé à partir du dianhydride correspondant à l'ester propylidène-bis-oxalacétique.

La solution méthanolique du dianhydride est portée à l'ébulition et maintenue au reflux pendant 8 heures. Après le traitement suivant les techniques habituelles, on obtient une huile colorée dont la solution alcoolique est colorée en rouge par le chlorure ferrique et que l'on soumet à la distillation fractionnée. On observe au cours de la première distillation une décomposition partielle de cette huile, il passe cependant une fraction ($E_{0,1}$: 145-155°) que l'on soumet à une nouvelle distillation. On recueille un liquide mobile légèrement coloré en jaune ($E_{0,1}$: 146°) identifié au *γ-éthyl-α, α'-dicétopimélate de méthyle* par les déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{11}H_{16}O_6$	244,2	54,14	6,37
Trouvé		54,42	6,60

En solution alcoolique il donne une coloration brun-noir avec le chlorure ferrique.

E. E. Blaise et H. Gault [1] signalaient pour cet ester des caractéristiques différentes (F : 86°).

III. — HYDROGENATION DES ACIDES α, α'-DICETOPIMELIQUE, γ-ALCOYL-α, α'-DICETOPIMELIQUE ET α, α'-DIOXIMINOPIMELIQUE

Nous traitons dans cette troisième partie de l'hydrogénation en acides α, α'-dihydroxypiméliques des acides α, α'-dicétopiméliques pris soit sous forme de sels alcalins, soit sous forme d'esters ainsi que de l'hydrogénation de la dioxime de l'acide α, α'-dicétopimélique en acide α, α'diaminopimélique.

Avant d'aborder le sujet lui-même de ce travail, nous rappelons dans un premier chapitre, d'une part quelques méthodes d'hydrogénation des groupements cétoniques et plus particulièrement des acides et esters cétoniques utilisées jusqu'à présent et d'autre part la préparation du nickel Raney.

1. — Généralités

De multiples travaux ont été consacrés à l'hydrogénation des composés cétoniques qui peut être réalisée, entre autres, par l'hydrogène naissant : alcool-sodium, acide acétique-zinc, amalgame de sodium, hydrure double d'aluminium et de lithium ou par l'hydrogène moléculaire en présence de catalyseurs tels que le platine, le palladium, l'osmium, l'iridium, le nickel, le cobalt et le chromite de cuivre.

L'hydrogène naissant (alcool-sodium, amalgame) peut réduire les fonctions carbonyles en fonctions hydrocarbures saturés. Ainsi, l'amalgame de sodium, utilisé par Erlenmeyer [32], Jarousse [33] et Martin [34] pour hydrogéner les acides cétones en acides alcools peut quelquefois conduire aux acides saturés.

Au contraire, l'hydrure double d'aluminium et de lithium hydrogène spécifiquement les fonctions carbonyles même si les groupements voisins de ces fonctions sont très encombrants [35].

Le borohydrure de potassium est employé par Chafik [36] pour réduire les acides cétones éthyléniques en acides alcools saturés.

Les groupements cétoniques sont réduits à leur premier stade, c'est-à-dire en alcools, par l'hydrogène moléculaire en présence des catalyseurs tels que le platine, le palladium, le chromite de cuivre et le nickel dans les conditions suivantes : le platine et le palladium, à température ordinaire, sous pression de quelques atmosphères, le nickel le chromite de cuivre à chaud et sous pression.

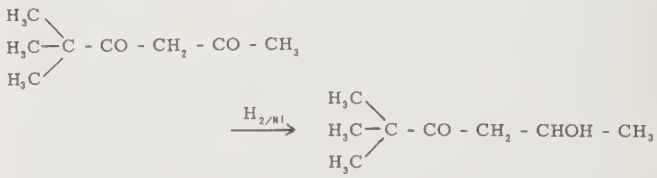
L'inconvénient du chromite de cuivre est qu'il peut réduire également les fonctions acides ou esters présentes dans la molécule, si l'on opère à température trop élevée. Le nickel, même à haute température et sous pression élevée d'hydrogène ne réduit que la fonction carbonyle.

Nous donnons ci-après quelques exemples dans lesquels le nickel est le catalyseur d'hydrogénation employé.

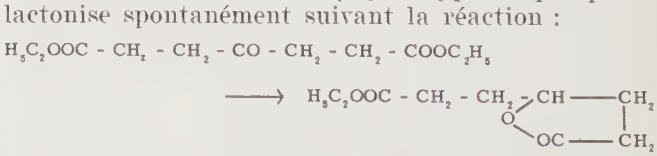
L'hydrogénation de l'acétone qui demande 11 heures à température ordinaire et sous pression de 2 atmosphères est complète en 40 minutes si l'on chauffe à 100° et sous 40 atmosphères [37].

L'acide hydroxyvalérique et son produit de lactonisation, la valérolactone, sont obtenus à partir de l'acide lévulique avec un rendement de 84 % à 75° et sous 150 atmosphères [38].

Dans les mêmes conditions, Sprague [39] hydrogène des 1,3-dicétones substituées avec un rendement de 63 %. Seule la fonction cétonique la moins encombrée est hydrogénée.



Dans la série pimélique, deux exemples sont cités : L'ester γ-cétopimélique est réduit par l'hydrogène moléculaire en présence de nickel Raney sous 90 atmosphères à 100° en ester γ-hydroxypimélique qui se lactonise spontanément suivant la réaction :



Cette hydrogénation a été effectuée par A. Scipioni [40] et Tchitchibabine [41].

Nous avons effectué les hydrogénations par l'hydrogène moléculaire en présence de nickel Raney, des acides cétones en vue d'obtenir les acides hydroxylés correspondants; l'hydrogène naissant nous aurait conduit aux acides saturés.

2. — Préparation du nickel Raney

Le nickel Raney est obtenu par action sur l'alliage nickel-aluminium d'un hydroxyde alcalin (soude ou potasse), l'aluminium s'éliminant sous forme d'aluminate de sodium ou de potassium.

$$2\,Al + 2\,H_2O + 2\,NaOH \longrightarrow Al_2O_3Na_2 + 3\,H_2.$$

Mastagli [42] étudie l'activité du nickel en fonction de son mode de préparation. Adkins [43] indique qu'on peut rendre un nickel encore plus actif en effectuant les lavages à l'eau et l'alcool sous pression d'hydrogène : Nickel W_6.

Nous décrivons ci-après le mode opératoire exact que nous avons nous-même suivi pour la préparation du nickel Raney que nous avons employé.

Dans un ballon de 3 litres à col long, on dissout 180 g de potasse en plaques dans 270 cm³ d'eau distillée. On introduit alors par petites fractions et en refroidissant sous l'eau 60 g d'alliage de nickel et d'aluminium commercial. Quand tout l'alliage est ajouté, on chauffe le mélange réactionnel au bain marie pendant 2 heures. On décante la solution de potasse et on ajoute une solution fraîche de 180 g de potasse dans 270 cm³ d'eau distillée. On abandonne le mélange réactionnel au bain-marie jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène, c'est-à-dire pendant 2 heures environ. On lave ensuite à l'eau distillée par décantation ou essorage sur filtre jusqu'à ce que les eaux de lavage ne colorent plus la phénolphtaléine, puis à l'alcool à 96° et à l'alcool absolu. On introduit le nickel dans un flacon de 150 cm³ que l'on achève de remplir avec de l'alcool absolu.

On sait que l'hydrogénation des groupements cétoniques est facilitée par l'alcalinité du milieu; ceci a été prouvé par l'étude des spectres ultraviolets faite par S. A. Chou [44].

Les groupements cétoniques sont en équilibre avec leur forme énolique suivant le schéma :

$$-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}- \rightleftharpoons -CH=\underset{\underset{OH}{|}}{C}-$$

En solution aqueuse, la forme énolique croît quand le pH augmente. Il en résulte que la liaison carbonyle est remplacée par une double liaison éthylénique qui fixe l'hydrogène beaucoup plus facilement que la première.

Pour cette raison, au cours des opérations d'hydrogénation qui sont décrites ci-après, nous avons dans certains cas utilisé un nickel Raney alcalinisé au moment de l'emploi. Nous avons, en effet, remarqué que si nous alcalinisons le nickel lors de sa préparation, c'est-à-dire en diminuant les lavages, nous avons un nickel moins actif et qui perd de son activité avec le temps.

A. — Hydrogénation de l'acide α, α'-dicétopimélique et de son sel de sodium en présence de nickel Raney

E. E. Blaise et H. Gault [1] ont cherché à hydrogéner l'acide α, α'dicétopimélique par l'amalgame de sodium, mais n'ont pu identifier le produit obtenu. En dehors de ces résultats négatifs, on ne trouve, dans la littérature, aucune indication relative à d'autres essais d'hydrogénation de cet acide et de ses homologues supérieurs γ-substitués. ($R = CH_3$ et C_2H_5), pris soit sous forme libre, soit à l'état de sels ou d'esters.

1. — Hydrogénation catalytique de l'acide α, α'-dicétopimélique

Nous avons effectué ces hydrogénations en présence de nickel Raney en milieu alcoolique et aqueux.

a) *En milieu alcoolique*

1°) *Mode opératoire.* — On introduit dans l'autoclave d'hydrogénation (capacité : 250 cm³) 17 g d'acide α, α'-dicétopimélique (0,09 mol.) et 15 g de nickel en suspension dans 100 cm³ d'alcool éthylique absolu. La pression initiale d'hydrogène est de 100 kg. On agite l'autoclave et on chauffe progressivement à 175° pendant 7 heures. On arrête ensuite l'agitation et le chauffage; le lendemain on constate que l'absorption d'hydrogène correspond à la quantité théorique. On filtre le mélange réactionnel pour éliminer le nickel et on constate que le filtrat alcoolique ne donne plus de coloration avec le chlorure ferrique. On évapore l'alcool sous pression réduite au bain d'eau et on reprend le liquide huileux obtenu par 150 cm³ d'éther. On lave la solution éthérée par trois fois 20 cm³ d'eau afin d'éliminer l'acide α, α'-dihydroxypimélique formé.

La *solution éthérée,* évaporée après séchage, abandonne un liquide huileux incolore que l'on soumet à la distillation et dont la fraction unique a été identifiée par l'analyse à l'α, α'-dihydroxypimélate d'éthyle (10 g).

L'α, α'-dihydroxypimélate d'éthyle a les caractéristiques physiques suivantes :

$E_{0,05}$: 138-140° $E_{0,1}$: 150-152° $n_D^{20°}$: 1,455

Déterminations analytiques. — Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{11}H_{20}O_6$	248	53,27	8,13
Trouvé		53,52	8,16

La *solution aqueuse,* évaporée sous pression réduite au bain d'eau conduit à un sirop incolore que nous ne sommes pas parvenu à faire cristalliser. Nous avons pu préparer, à partir de ce produit visqueux un sel de sodium. Ce sel est extrêmement hygrosco-

pique et nous attribuons, à ce caractère très marqué, l'écart trouvé dans l'analyse élémentaire avec les pourcentages théoriques pour l'α, α'-dihydroxypimélate de sodium.

Nous avons effectué d'autres essais en diminuant la quantité de nickel, la quantité d'alcool restant la même et nous remarquons alors la formation presque exclusive de l'α, α'-dihydroxypimélate d'éthyle au détriment de l'acide dihydroxylé, comme l'indiquent les deux essais suivants :

2°) *Essai 1.* — 20 g d'acide α, α'-dicétopimélique (0,10 mol.) sont dissous dans 100 cm³ d'alcool éthylique; à cette solution, on ajoute une suspension de 5 g de nickel dans 25 cm³ d'alcool. On opère dans les mêmes conditions de temps, de température et de pression que précédemment et on obtient, après les traitements habituels, 18 g d'ester α, α'-dihydroxypimélique, soit avec un rendement de 75 %.

3°) *Essai 2.* — 10 g d'acide α, α'-dicétopimélique (0,05 mol.) sont dissous dans 100 cm³ d'alcool éthylique, on ajoute à la solution une suspension de 5 g de nickel dans 25 cm³ d'alcool éthylique. Les conditions d'hydrogénation étant les mêmes, on recueille après le traitement et la distillation 8 g de liquide ($E_{0,1}$: 120-122°) et quelques gouttes d'ester dihydroxylé. Aucune trace d'acide α, α'-dihydroxypimélique n'a été décelé dans cet essai. Nous avons, de nouveau, retrouvé la fraction $E_{0,1}$: 120° lors de l'hydrogénation de l'ester α, α'-dicétopimélique et nous étudions sa constitution plus loin.

b) *En milieu aqueux*

A température ordinaire, on introduit dans l'autoclave 10 g d'acide α, α'-dicétopimélique (0,05 mol.) dissous dans 100 cm³ d'eau; à la solution, on ajoute 15 g de nickel Raney en suspension dans 10 cm³ d'eau. La pression initiale est 120 kg. Après 1 h 30 d'agitation, on constate une absorption d'hydrogène correspondant à la moitié de la quantité théorique. Il est nécessaire d'ajouter, de nouveau, 10 g de nickel Raney fraîchement préparé en suspension dans 10 cm³ d'eau pour obtenir, après 3 heures, une absorption d'hydrogène.

Par essorage du nickel et évaporation sous pression réduite au bain d'eau de la solution aqueuse, on obtient un sirop incristallisable, dont la solution alcoolique n'est plus colorée par le chlorure ferrique et que nous considérons, en raison aussi de son mode de formation, comme étant l'*acide α, α'-dihydroxypimélique.*

2. — Hydrogénation de l'α, α'-dicétopimélate de sodium

Nous avons effectué ces hydrogénations en nous plaçant dans deux conditions différentes : l'une, à température ordinaire en présence d'une quantité importante de nickel, l'autre, à température élevée avec une quantité de nickel d'ordre catalytique.

a) *A température ordinaire et en alcalinisant le milieu*

On introduit dans un autoclave d'hydrogénation 10 g d'α, α'-dicétopimélate de sodium (0,043 mol.), dissous dans 100 cm³ d'eau distillée. On ajoute à la solution 15 g de nickel Raney en suspension dans 20 cm³ d'eau. Le pH de la solution est 7; on alcalinise le milieu par quelques pastilles de soude pour obtenir un pH 9. La pression initiale est 105 kg. Après une heure d'agitation, on constate une absorption d'hydrogène qui correspond à la quantité théorique. On essore le nickel et on évapore le filtrat sous pression réduite au bain d'eau. Le résidu d'évaporation est un solide qui se transforme en huile dès qu'il est en contact avec l'air. On peut le recristalliser dans l'alcool dilué, mais il est difficile d'essorer les cristaux, qui, sur le filtre, se transforment en huile incristallisable, même par séjour prolongé dans un dessicateur à anhydride phosphorique. Ce produit, ne donnant pas en solution alcoolique de coloration avec le chlorure ferrique, ses fonctions carbonyles ont disparu et nous l'avons identifié au sel de sodium de l'acide α, α'-dihydroxypimélique.

b) *A chaud*

On introduit dans un autoclave 10 g d'α, α'-dicétopimélate de sodium (0,043 mol.) dissous dans 100 cm³ d'eau; on ajoute à la solution 2 g de nickel en suspension dans 20 cm³ d'eau que l'on alcalinise pour amener à pH 9. La pression initiale d'hydrogène est 120 kg. On ne constate aucune absorption à température ordinaire. On porte progressivement la température à 150, puis à 200°. L'absorption d'hydrogène qui commence vers 180° est terminée en 2 heures. Après essorage du nickel et évaporation de la solution aqueuse, sous pression réduite au bain d'eau, on obtient un solide blanc cristallisé que l'on recristallise dans l'alcool dilué à 65 % et qui est rassemblé par centrifugation. Ce solide, très hygroscopique est l'α, α'-dihydroxypimélate de sodium.

B. — Hydrogénation catalytique de la dioxime de l'acide α, α'-dicétopimélique

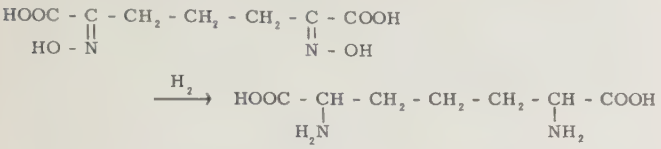
Il nous a paru intéressant d'hydrogéner la dioxime de l'acide α, α'-dicétopimélique en vue de l'obtention de l'acide α, α'-diaminopimélique, ce diaminodiacide pouvant, sous l'action d'un enzyme, l'Escherichia-Coli, conduire à la lysine par décarboxylation [45].

L'acide α, α'-diaminopimélique a été préparé jusqu'à présent à partir du phtalimide par Sorensen [46].

L'hydrogénation de l'acide α-oximinopimélique en acide α-aminopimélique a été effectuée par Dieck-

mann [47] en présence d'étain et d'acide chlorhydrique.

L'hydrogénation de l'acide α, α'-dioximinopimélique s'effectue suivant la réaction :



Plusieurs techniques d'hydrogénation peuvent être utilisées pour réduire les oximes à température ordinaire, entre autres le zinc-acide acétique [48], l'amalgame d'aluminium [49], le sodium-alcool [50] et l'étain-acide chlorhydrique [51].

Les techniques catalytiques d'hydrogénation en présence de nickel Raney [52] ou d'oxyde de platine [53] donnent d'autre part de bons résultats ; ainsi, l'hydrogénation de l'oxime de l'acide pyruvique a été effectuée en présence d'oxyde de platine sous 3 atmosphères par D. Schemin et R. Herst [54] et l'hydrogénation de l'ester oximinomalonique en présence de nickel Raney et sous pression par Lévène et Schor [55].

Nous avons utilisé deux modes d'hydrogénation :

a) Hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine.

b) Hydrogénation catalytique en présence de nickel Raney.

a) *Hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine*

5 g de dioxime de l'acide α, α'-dicétopimélique sont dissous dans 100 cm³ d'eau. On ajoute à la solution 0,5 g d'oxyde de platine et met à l'agitation sous hydrogène. On ne constate aucune absorption, même après plusieurs heures. Après essorage de l'oxyde de platine et évaporation du filtrat aqueux sous pression réduite, on récupère en totalité la dioxime de l'acide α, α'-dicétopimélique.

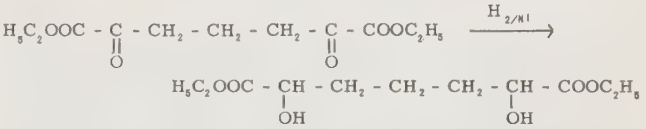
b) *Hydrogénation catalytique en présence de nickel Raney*

On introduit dans l'autoclave d'hydrogénation (capacité : 250 cm³) 7 g d'acide α, α'-dioximinopimélique en solution dans 100 cm³ de dioxane ; on ajoute à cette solution 1 g de nickel Raney en suspension dans 10 cm³ de dioxane. La pression initiale d'hydrogène est de 60 kg. On agite l'autoclave et on ne constate aucune absorption à la température ordinaire. Ou chauffe progressivement jusqu'à 120° et on maintient cette température pendant 6 heures. On n'arrête l'agitation et le chauffage qu'après avoir constaté que l'absorption d'hydrogène correspond à la quantité théorique. On filtre le mélange réactionnel et évapore le filtrat sous pression réduite au bain d'eau. On obtient une huile qui ne cristallise pas (4 g). En sortant le mélange de l'appareil, on remarque qu'il reste sur les parois un solide vert-noir que l'on ne peut entraîner avec le dioxane. On dissout avec de l'eau chaude le précipité collé sur les parois, essore les quelques grains de nickel existants et évapore la solution aqueuse au bain d'eau sous pression réduite. On obtient un solide vert-noir qui fond en se décomposant au Maquenne et en laissant un résidu vers 300° (2 g). Ce solide recristallisé dans l'eau fond en se décomposant à 320°. Il a été identifié à l'acide α, α'-diaminopimélique préparé par Sorensen [46] par son point de fusion et le dosage d'azote.

	M	N %
Calculé pour $C_7H_{14}O_4N_2$	190,3	14,74
Trouvé		14,32

C. — Hydrogénation catalytique des esters α, α'-dicétopiméliques

1. — *Hydrogénation catalytique de l'α, α'-dicétopimélate d'éthyle*



Mode opératoire. — On introduit dans un autoclave à agitation mécanique (capacité 1 000 cm³) 115 g d'α, α'-dicétopimélate d'éthyle (0,47 mol.) en solution dans 250 cm³ d'alcool éthylique absolu et 5 g de nickel Raney en suspension dans 150 cm³ d'alcool absolu. On porte progressivement la température à 100°. La pression initiale d'hydrogène étant de 100 kg, on observe dès 80° une absorption d'hydrogène qui se ralentit pour cesser au bout de 4 heures. Après essorage du nickel et évaporation de la solution alcoolique sous pression réduite au bain d'eau, on recueille un liquide huileux (110 g) dont la solution alcoolique n'est pas colorée par le chlorure ferrique et que l'on soumet à la distillation fractionnée.

On recueille deux fractions :

Fraction 1 $E_{0,1}$: 120-124° 8 g Rdt : 15 %
Fraction 2 $E_{0,1}$: 150-155° 95 g Rdt : 80 %

La première est vraisemblablement un produit de déshydratation de l'ester alcool, la seconde, plus importante, est constituée par l'ester α, α'-dihydroxypimélique recherché.

Voici les résultats de l'étude à laquelle nous avons soumis ces deux produits.

a) *Etude de la fraction 1*

C'est un liquide mobile, incolore dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

$E_{0,1}$: 120-122° $n_D^{25°}$: 1,4523

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{11}H_{18}O_5$	230,2	57,37	7,88
Trouvé		57,21	7,72

Ces pourcentages sont en accord avec la perte d'une molécule d'eau par molécule d'ester alcool; de plus la recherche qualitative des liaisons éthyléniques est positive (décoloration du brome en solution chloroformique).

Dosage des doubles liaisons éthyléniques. — Nous avons effectué la détermination d'indice d'iode [56]. Calculé pour une liaison éthylénique

(M = 230) ..... $I_i = 110,2$
Trouvé ..... $I_i = 29\text{-}9\text{-}31,7$

Cette faible absorption d'halogène peut être attribuée à la conjugaison de la liaison éthylénique avec la double liaison du carboxyle voisin. On relève en effet, sur le spectre infrarouge une bande à 1 650 cm^{-1} caractéristique des liaisons éthyléniques conjuguées à d'autres doubles liaisons.

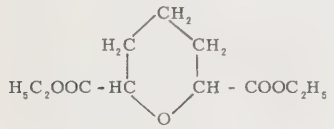
Indice de saponification. — L'indice de saponification, effectuée au moyen de la potasse alcoolique nous a donné les résultats suivants :

Calculé pour M = 230 I_s 486 Trouvé I_s : 472-475

Ces résultats confirment la présence de deux fonctions esters.

Cryoscopie. — Par cryoscopie dans l'acide acétique on trouve : M = 230-250.

Evidemment, ces résultats ne peuvent être pris en considération que dans la seule hypothèse où la déshydratation ne laisse plus aucune fonction alcool libre (c'est-à-dire qu'elle s'effectue, soit entre deux fonctions alcool pour donner naissance au cycle du tétrahydropyranne [1] (I), soit avec les atomes d'hydrogène voisins pour conduire à l'ester pipérylène-dicarboxylique (II)).



(I)

$H_5C_2OOC - CH = CH - CH_2 - CH = CH - COOC_2H_5$

(II)

Conclusion. — Ainsi, les résultats de ces diverses déterminations analytiques nous font penser que cet ester (fraction 1) provient de la déshydratation de l'α, α'-dihydroxypimélate d'éthyle par élimination d'une molécule d'eau entre l'une des fonctions alcool secondaire et l'un des atomes d'hydrogène du carbone voisin, suivant la réaction :

$$H_5C_2OOC - CHOH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CHOH - COOC_2H_5 \xrightarrow{-H_2O}$$

$$H_5C_2OOC - CH = CH - CH_2 - CH_2 - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - COOC_2H_5$$

(III)

(1) La liaison éthylénique indiquée par le spectre infrarouge exclut cette possibilité.

Toutefois, alors que la constitution du produit (III) permettait de l'espérer, nous n'avons pu acétyler (chlorure d'acétyle-pyridine) la fonction alcool non éliminée par la déshydratation, pas plus que nous ne sommes parvenu à déshydrater cet ester alcool éthylénique par le bromhydrate d'aniline afin d'identifier le produit obtenu, après hydrolyse à l'acide pipérylène-dicarboxylique [57, 58].

$$H_5C_2OOC - CH = CH - CH_2 - CH_2 - CHOH - COOC_2H_5$$

$$\xrightarrow[1)\ \text{déshydratation}]{2)\ \text{hydrolyse}}$$

$$HOOC - CH = CH - CH_2 - CH = CH - COOH$$

(acide pipérylène-dicarboxylique)
F = 69°

b) *Etude de la fraction 2*

C'est un liquide huileux, incolore dont les caractéristiques physiques sont les suivantes et dont les déterminations analytiques nous ont permis de l'identifier à l'ester α, α'-dihydroxypimélique :

$E_{0,1}$: 150-152° $n_D^{20°}$: 1,4553

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{11}H_{20}O_6$	248	53,27	8,13
Trouvé		53,45	8,20

1°) *Dérivé de la fonction alcool.*

α) *Dérivé diacétylé.* — Dans une solution de 10 g d'ester α, α'-dihydroxypimélique dans 10 cm^3 de pyridine anhydre, on laisse couler goutte à goutte et en refroidissant par un mélange de glace et sel, 7 g de chlorure d'acétyle dissous dans 20 cm^3 de chloro forme. Quand l'addition est terminée, on laisse revenir à la température ordinaire, puis on chauffe au bain marie pendant une demi heure. Après refroidissement, on verse sur 100 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N froid, décante la couche chloroformique, lave à l'eau distillée jusqu'à disparition des ions Cl^- et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on soumet le résidu à la distillation fractionnée. La fraction dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

$E_{0,1}$: 158-160° $n_D^{20°}$: 1,4432

est constituée par le dérivé diacétylé de l'ester α, α'-dihydroxypimélique.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{15}H_{24}O_8$	332,3	54,29	7,29
Trouvé		53,96	7,42

Masse moléculaire déduite de l'indice de saponification :

	M
Calculé pour $C_{15}H_{24}O_8$	332,3
Trouvé	332,5-334

β) Nous ne sommes pas parvenu à préparer de dinitrobenzoates de cet ester.

2°) *Dérivé de la fonction ester : diamide.*

$H_2NOC - CHOH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CHOH - CONH_2$

On le prépare en faisant passer un courant d'ammoniac sec dans une solution alcoolique de l'ester dihydroxylé. Il précipite sous forme d'un solide blanc que l'on recristallise dans l'alcool dilué. Il fond en se décomposant à 257° (Maquenne).

Dosage de carbone, d'hydrogène et d'azote :

	M	C %	H %	N %
Calculé pour $C_7H_{14}O_4N_2$.	190,3	44,25	7,43	14,74
Trouvé		44,42	7,51	14,49

3°) *Hydrolyse alcaline.*

α) *A froid.* — On verse par portions en refroidissant 100 cm³ d'une solution de soude N dans une suspension de 12 g (0,05 mol.) d'ester α, α'-dihydroxypimélique dans 50 cm³ d'eau. Par évaporation de la solution obtenue sous pression réduite au bain d'eau à 50° on obtient un solide blanc cristallisé que l'on peut recristalliser dans l'alcool dilué. Les essais de déterminations analytiques que nous avons effectués ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants en raison de l'extrême hygroscopicité de ce sel qui se transforme en huile dès qu'on le sort du dessicateur.

β) *A chaud.* — On porte à reflux pendant 2 heures une solution de 10 g d'ester α, α'-dihydroxypimélique dans 100 cm³ de soude alcoolique N. On essore le chlorure de sodium formé, puis acidifie le filtrat jusqu'au bleu congo par de l'acide chlorhydrique à 1 %, et évapore sous pression réduite au bain d'eau la solution aqueuse. On obtient un mélange de chlorure de sodium et de sirop que l'on reprend par le mélange éther-alcool. L'évaporation des solvants conduit à un sirop indistillable, que l'on ne parvient pas à faire cristalliser et qui est l'acide α, α'-dihydroxypimélique.

Tableau I

p	v	c	P	t		T	A	B
46	125	10	87	60	140	4	20	25
30	130	5	100	60	120	8		28
50	150	5	110	70	120	6		47
45	125	5	120	60	120	6		43
132	400	7	120	60	120	8	25	100
115	350	7	120	60	150	3	55	58
100	450	6	60	100	150	15	23	76

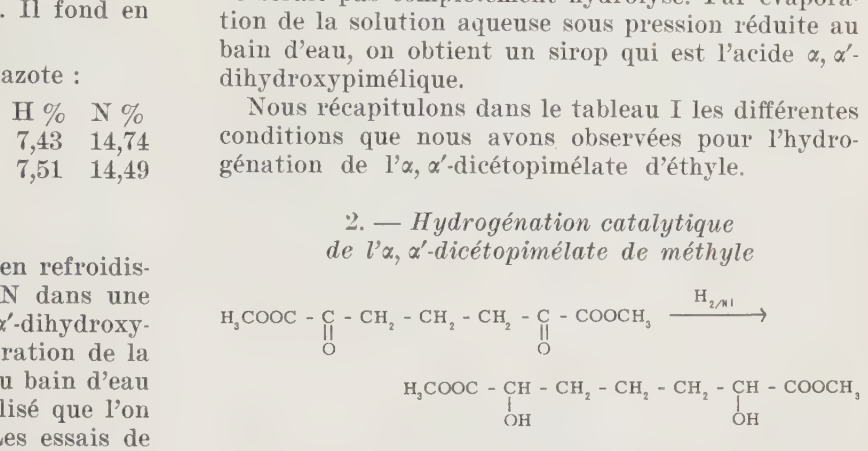
p : poids en grammes d'α, α'-dicétopimélate d'éthyle.
v : volume en cm³ d'alcool éthylique absolu utilisé.
c : poids en grammes de nickel Raney.
P : Pression d'hydrogène initiale, en kg/cm².
t : températures extrêmes, en degrés, pendant l'hydrogénation.
T : durée de l'hydrogénation, en heures.
A : poids, en grammes, de la fraction 1 : produit de déshydratation.
B : poids, en grammes, de la fraction 2 : dihydroxy pimélate d'éthyle.

4°) *Hydrolyse acide.*

On porte et maintient au reflux pendant 3 heures une suspension de 10 g d'ester α, α'-dihydroxypimélique dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique à 10 %. On extrait la solution à l'éther pour séparer l'ester qui ne serait pas complètement hydrolysé. Par évaporation de la solution aqueuse sous pression réduite au bain d'eau, on obtient un sirop qui est l'acide α, α'-dihydroxypimélique.

Nous récapitulons dans le tableau I les différentes conditions que nous avons observées pour l'hydrogénation de l'α, α'-dicétopimélate d'éthyle.

2. — *Hydrogénation catalytique de l'α, α'-dicétopimélate de méthyle*



On introduit dans un autoclave à agitation mécanique (capacité : 1 000 cm³) 5 g de nickel Raney en suspension dans 150 cm³ d'alcool méthylique absolu et une solution de 20 g d'α, α'-dicétopimélate de méthyle dans 350 cm³ d'alcool méthylique absolu. La pression initiale d'hydrogène est 100 kg. On élève la température progressivement et on observe dès 60° une absorption d'hydrogène qui continue pendant 2 heures. Quand l'absorption d'hydrogène a atteint la quantité théorique, on vérifie tout de même que la solution alcoolique n'est plus colorée par le chlorure ferrique. Après essorage du nickel et évaporation de la solution méthanolique sous pression réduite au bain d'eau, on recueille un liquide huileux que l'on soumet à la distillation fractionnée. La fraction dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

$E_{0,5}$: 150-155° $n_D^{25°}$: 1,4538

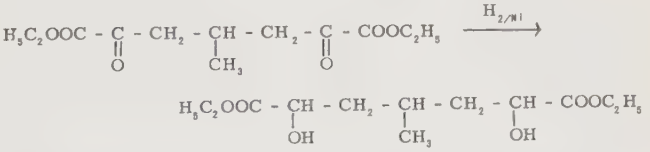
est constituée par l'α, α'-dihydroxypimélate de méthyle .

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_9H_{16}O_6$	220,2	49,09	7,27
Trouvé		48,85	7,25

Nous n'avons pas noté de déshydratation au cours du traitement comme dans le cas de l'ester éthylique.

3. — *Hydrogénation catalytique du γ-méthyl-α, α'-dicétopimélate d'éthyle*



Mode opératoire. — Il a été le même que celui utilisé pour l'ester α, α'-dicétopimélique. Quand l'ab-

sorption d'hydrogène a atteint la quantité théorique, on vérifie tout de même que la solution alcoolique du produit hydrogéné n'est plus colorée par le chlorure ferrique, car il est impossible de séparer par distillation l'ester-cétone de l'ester-alcool. Après essorage du nickel et évaporation du filtrat alcoolique sous pression réduite au bain d'eau, on soumet l'huile résiduaire à la distillation fractionnée.

On recueille deux fractions :

Fraction 1 $E_{0,05}$: 118-120° Rdt : 65 %
Fraction 2 $E_{0,05}$: 140-142° Rdt : 30 %,

constituée par l'ester γ-méthyl-α, α'-dihydroxypimélique attendu. La fraction 1 est vraisemblablement un produit de déshydratation de l'ester alcool.

Voici les résultats de l'étude à laquelle nous avons soumis ces deux produits.

a) *Etude de la fraction 1*

C'est un liquide mobile, incolore dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

$E_{0,05}$: 118-120° $n_D^{25°}$: 1,4541

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{12}H_{20}O_5$	244,3	59,10	8,42
Trouvé		59,07	8,26

Ces pourcentages sont en accord avec la perte d'une molécule d'eau par molécule d'ester alcool, de plus la recherche qualitative des liaisons éthyléniques est positive (décoloration du brome en solution chloroformique).

Dosage des doubles liaisons éthyléniques. — Nous avons effectué pour ce dosage, les déterminations d'indice de brome en milieu acétique [59] et d'indice d'iode par le monochlorure d'iode [56].

Calculé pour une liaison éthylénique (M = 244) ..... I_{Br}: 65,5
Trouvé ..... I_{Br}: 31,4-31,7
Calculé pour une liaison éthylénique (M = 244) ..... I_1: 104,5
Trouvé ..... I_1: 28,3-31,8

cette faible absorption d'halogène peut être attribuée à la conjugaison de la liaison éthylénique avec la double liaison du groupement carboxyle.

Indice de saponification. — L'indice de saponification effectué au moyen de la potasse alcoolique nous a donné les résultats suivants :
Calculé pour M = 244 I_S : 458 Trouvé I_S : 450-446

Cryoscopie. — Par cryoscopie dans l'acide acétique on trouve : M = 243-261. Ces résultats ne peuvent être pris en considération que dans la seule hypothèse où la déshydratation ne laisse plus aucune fonction alcool libre.

Conclusion. — Comme dans le cas du dihydroxypimélate d'éthyle, les déterminations analytiques ci-dessus ne permettent pas de conclure nettement à la formation du composé éthylénique de formule :

b) *Etude de la fraction 2*

C'est un liquide huileux, incolore que les déterminations analytiques nous ont permis d'identifier au γ-méthyl-α, α'-dihydroxypimélate d'éthyle.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{12}H_{22}O_6$	262,3	54,96	8,39
Trouvé		55,24	8,14

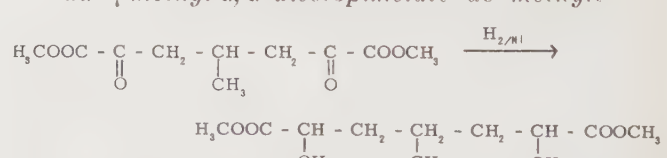
Nous récapitulons dans le tableau II les différentes conditions que nous avons observées pour l'hydrogénation du γ-méthyl-α, α'-dicétopimélate d'éthyle.

Tableau II

p	v	P	c	t		T	A	B
121	250	120	1	40	80	6	10	
50	300	110	3	75	115	5	48	
35	350	105	3	60	120	3	25	8
10	100	100	1	60	110	5	6	3

p : poids, en grammes, de γ-méthyl-α, α'-dicétopiméla te d'éthyle.
v : volume en cm³ d'alcool éthylique absolu utilisé.
c : poids en grammes de nickel Raney.
P : Pression d'hydrogène initiale, en kg/cm².
t : températures extrêmes, en degrés, pendant l'hydrogénation.
T : durée de l'hydrogénation, en heures.
A : poids, en grammes, de la fraction 1 : produit de déshydratation.
B : poids en grammes de la fraction 2 : γ-méthyl-α, α'-dihydroxypimélate d'éthyle.

4. — *Hydrogénation catalytique du γ-méthyl-α, α'-dicétopimélate de méthyle*



On introduit dans un autoclave à agitation mécanique 3 g de nickel Raney en suspension dans 150 cm³ d'alcool méthylique absolu et une solution de 20 g de γ-méthyl-α, α'-dicétopimélate de méthyle dans 300 cm³ d'alcool méthylique absolu. La pression initiale d'hydrogène est 105 kg. On élève la température progressivement et l'on observe dès 80° une absorption d'hydrogène. On maintient la température entre 80 et 120° pendant 4 heures. On constate une absorption d'hydrogène correspondant à la quantité théorique; de plus, on vérifie que la solution alcoolique n'est plus colorée par le chlorure ferrique. Après essorage du nickel et évaporation du filtrat alcoolique

sous pression réduite au bain d'eau, on recueille un liquide huileux que l'on soumet à la distillation fractionnée. On recueille deux fractions :

Fraction 1 $E_{0,07}$: 120-122° 12 g Rdt : 60 %
Fraction 2 $E_{0,07}$: 132-134° 7 g Rdt : 35 %

La *fraction 1* est un liquide mobile, incolore, elle est constituée par un produit de déshydratation de l'ester alcool comme l'indiquent les déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

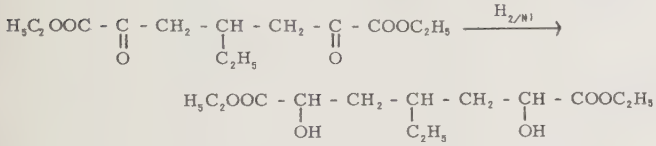
	M	C %	H %
Calculé pour $C_{10}H_{16}O_5$	216,2	55,5	7,46
Trouvé		55,75	7,41

La *fraction 2* est un liquide huileux, incolore, que les déterminations analytiques nous ont permis d'identifier au γ-méthyl-α, α'-dihydroxypimélate de méthyle.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{10}H_{18}O_6$	234,2	51,27	7,74
Trouvé		51,22	7,65

5. — *Hydrogénation catalytique du γ-éthyl-α, α'-dicétopimélate d'éthyle*



Le mode opératoire est celui qui a été utilisé pour l'ester α, α'-dicétopimélique. Après le traitement habituel, on soumet l'huile résiduelle à la distillation fractionnée. On recueille deux fractions :

Fraction 1 $E_{0,1}$: 123-125° Rdt : 70 %
Fraction 2 $E_{0,1}$: 156-157° Rdt : 25 %

La *fraction 1,* liquide mobile, incolore est constituée par un produit de déshydratation de l'ester alcool comme l'indiquent les déterminations analytiques.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

	M	C %	H %
Calculé pour $C_{13}H_{22}O_5$	258,3	60,46	8,59
Trouvé		60,32	8,52

La *fraction 2* est un liquide huileux, incolore; les déterminations analytiques nous ont permis de l'identifier au γ-éthyl-α, α'-dihydroxypimélate d'éthyle.

Dosage de carbone et d'hydrogène :

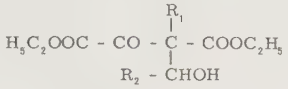
	M	C %	H %
Calculé pour $C_{13}H_{24}O_6$	276,3	56,49	8,76
Trouvé		56,54	8,81

CONCLUSIONS

Les résultats que nous venons d'exposer nous permettent de formuler les conclusions suivantes.

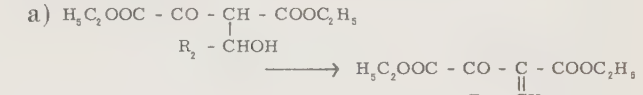
1. — La condensation de l'ester oxalacétique et de ses dérivés monosubstitués avec les aldéhydes acycliques, en milieu aqueux, à des températures comprises entre 0 et + 5°, à pH 5 en présence d'amines secondaires, conduit, pour l'ester oxalacétique lui-même aux esters alcoylidène-*bis*-oxalacétiques et pour les esters oxalacétiques monosubstitués aux esters cétoparaconiques.

Dans les deux cas, le premier stade de la réaction est certainement la formation du cétol, c'est-à-dire du dérivé monohydroxylé de l'ester oxalacétique :

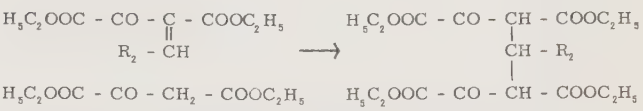


Pour l'ester oxalacétique lui-même, la formation des esters alcoylidène-*bis*-oxalacétiques peut se traduire par la chaîne des réactions suivantes :

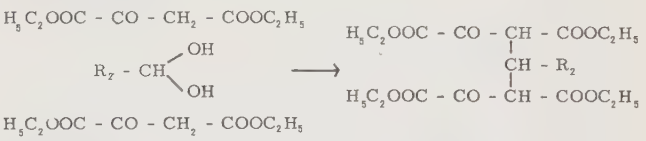
a)



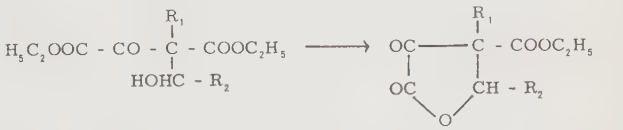
b)



différentes du processus admis antérieurement par H. Gault [5] et que nous reproduisons ci-après :



Dans le cas des esters oxalacétiques monosubstitués, le cétol ne pouvant se déshydrater se lactonise au cours du traitement et donne naissance au composé lactonique : ester alcoyl-3 cétobutyrolactone carboxylique suivant la réaction :



2. — Contrairement à ce qui avait été indiqué jusqu'à présent [1], il est possible d'obtenir les acides γ-méthyl- et γ-éthyl-α, α'-dicétopiméliques par hydrolyse et décarboxylation consécutive des esters éthylidène- et propylidène-*bis*-oxalacétiques. Nous avons pu préparer les esters méthyliques et éthyliques de ces cétoacides par les méthodes courantes d'estérification

(méthode azéotropique, alcool à 2 % d'acide sulfurique) peu utilisées dans le cas des acides cétones en général et qui s'étaient révélées infructueuses dans le cas des acides α, α'-dicétopiméliques en particulier.

Toutefois, il est à noter que la méthode azéotropique est la seule qui puisse être employée pour estérifier l'acide γ-éthyl-α, α'-dicétopimélique; l'estérification en milieu alcoolique en présence d'acide sulfurique conduit exclusivement au dérivé alcoylé de l'énol.

3. — Nous avons pu préparer, par hydrogénation catalytique des composés cétoniques correspondants d'une part l'acide et les esters α, α'-dihydroxypiméliques et d'autre part, pour les homologues supérieurs, les esters seulement, c'est-à-dire les γ-méthyl- et γ-éthyl-α, α'-dihydroxypimélates d'éthyle ou de méthyle.

Ainsi, les esters α, α'-dihydroxypiméliques sont obtenus avec un rendement de 90 % pour l'ester méthylique et 80 % pour l'ester éthylique : les esters γ-méthyl- et γ-éthyl-α, α'-dihydroxypiméliques avec des rendements de 35 % et respectivement 25 %.

Il y a lieu de signaler toutefois la formation d'un produit secondaire de déshydratation, cette dernière s'accentuant lorsque l'on passe de l'acide α, α'-dihydroxypimélique à ses homologues supérieurs.

4. — Nous énumérons ci-après, les composés nouveaux préparés au cours de ces recherches :

Dicéto-2,6 heptane dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - CO - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CO - COOC_2H_5.$$

Ethoxy-2 heptène-2 céto-6 dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - \underset{\displaystyle H_5C_2O}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - CH_2 - CH_2 - CO - COOC_2H_5.$$

Dicéto-2,6 heptane dioate de méthyle :

$$H_3COOC - CO - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CO - COOCH_3,$$

déjà obtenu par E. E. Blaise et H. Gault avec des caractéristiques différentes.

Méthoxy-2 heptène-2 céto-6 dioate de méthyle :

$$H_3COOC - \underset{\displaystyle H_3CO}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - CH_2 - CH_2 - CO - COOCH_3.$$

Méthyl-4 dicéto-2,6 heptane dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - CO - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOC_2H_5.$$

Ethoxy-2 heptène-2 méthyl-4 céto-6 dioate d'éthyle:

$$H_5C_2OOC - \underset{\displaystyle H_5C_2O}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOC_2H_5.$$

Méthyl-4 dicéto-2,6 heptane dioate de méthyle :

$$H_3COOC - CO - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOCH_3.$$

Ethyl-4 dicéto-2,6 heptane dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - CO - CH_2 - \underset{\displaystyle C_2H_5}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOC_2H_5.$$

Ethoxy-2 heptène-2 éthyl-4 céto-6 dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - \underset{\displaystyle H_5C_2O}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - \underset{\displaystyle C_2H_5}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOC_2H_5.$$

Ethyl-4 dicéto-2,6 heptane dioate de méthyle :

$$H_3COOC - CO - CH_2 - \underset{\displaystyle C_2H_5}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CO - COOCH_3.$$

déjà préparé par E. E. Blaise et H. Gault avec des caractéristiques différentes.

Acide dihydroxy-2,6 heptane dioique :

$$HOOC - CHOH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CHOH - COOH.$$

Dihydroxy-2,6 heptane dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - CHOH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CHOH - COOC_2H_5.$$

cité comme sous produit sans aucune caractéristique [60].

Dihydroxy-2,6 heptane dioate de méthyle :

$$H_3COOC - CHOH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CHOH - COOCH_3.$$

Dihydroxy-2,6 heptane diamide 1,7 :

$$H_2NOC - CHOH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CHOH - CONH_2.$$

Méthyl-4 dihydroxy-2,6 heptane dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - CHOH - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CHOH - COOC_2H_5.$$

Méthyl-4 dihydroxy-2,6 heptane dioate de méthyle :

$$H_3COOC - CHOH - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CHOH - COOCH_3.$$

Ethyl-4 dihydroxy-2,6 heptane dioate d'éthyle :

$$H_5C_2OOC - CHOH - CH_2 - \underset{\displaystyle C_2H_5}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - CH_2 - CHOH - COOC_2H_5.$$

Bibliographie

[1] Blaise E. E. et Gault H. — *Bull. Soc. Chim.*, 1907, 76-86.
[2] Elkik E. — *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 1188-89.
[3] Cope A. et Fournier A. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 3897.
[4] Gault H. — *Ann. de Chimie*, 1951, **6**, 227.
[5] Gault H. — Titres et travaux, 1942, 58-63.
[6] Knoevenagel. — *Ann.*, 1894, **281**, 84.
[7] Rabes et Elze. — *Ann.*, 1902, **323**, 82.
[8] Horning, Denekas et Field. — *Org. Synt.*, 1947, **27**, 24.
[9] Gault H. et Wendling P. — *Bull. Soc. Chim.*, 1936, 369-549.
[10] Gault H. et Burkard J. — *Bull. Soc. Chim.*, 1938, 385-406.
[11] Rabes et Rham. — *Ann.*, 1904, **332**, 10.
[12] Gault H. et Mennicken G. — *C. R. Acad. Sci.*, 1949, **229**, 1239.
[13] Harries. — *B.*, 1901, **34**, 636.
[14] Wulfing. — *D.R.P.*, 80-216.
[15] Mastagli R. et Coll. — *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 796.
[16] Melvin, Astle et Zaslowski. — *Ind. and Eng. Chem.*, 1952, **44**, 2869.
[17] Gault H. — *Bull. Soc. Chim.*, 1914, 691.
[18] Brevet Américain 948-201, 1932, U. S. Industrial Alcohol Co.
[19] Wislicenus et Arnold. — *Ann.*, 1888, **246**, 315.
[20] Schintz et Hinder. — *Helv. Chim. Acta*, 1947, 1349.
[21] Gault H. et Rumpf P. — *C. R. Acad. Sci.*, 1946, **222**, 499.

[22] Kulkarni S. — *J. Univ. Bombay*, 1941, **3**, 120.
[23] Gordon Mme E., Onno R. et Gault H. — *C. R. Acad. Sci.* 1959, **249**, 2332-2334.
[24] Mebus. — *Monast. Shefte. Chem.*, 1905, **26**, 483.
[25] Wislicenus et Arnold. — *Ann.*, 1888, **246**, 326.
[26] Rasow et Bauer. — *F. Prakt. Chem.*, 1909, **80**, 87.
[27] Neublig et Peterson. — *Biochem. Zeitsch.*, 1914, **67**, 33.
[28] Adikes et Andersen. — *Ann.*, 1943, **555**, 41.
[29] Vogel et Schintz. — *Helv. chim. Acta*, 1950, **116**, 30.
[30] Schreiber J. — *C. R. Acad. Sci.*, 1951, **233**, 1.039.
[31] Champetier G. et Beauvalet G. — *Bull. Soc. Chim.*, 1949, 636.
[32] Erlenmeyer. — *B.*, 1898, **31**, 224.
[33] Jarousse J. — *C. R. Acad. Sci.*, 1935, **200**, 324.
[34] Martin. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 1438.
[35] Finholt. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 1199.
[36] Chafik A. — Thèse, Strasbourg, 1952.
[37] Palfray L. — *Bull. Soc. Chim.*, 1940, 401.
[38] Delepine M. et Horeau. — *Bull. Soc. Chim.*, 1937, 49.
[39] Sprague M. et Adkins. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, 2669.
[40] Scipioni A. — *Ann. Chim.* Rome, 1952, **42**, 53.
[41] Tchitchibabine. — *Bull. Soc. Chim.*, 1941, 670.
[42] Mastagli P. — *Bull. Soc. Chim.*, 1948, 1091.
[43] Adkins. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 3122.
[44] Chou S. A. — *C. R. Acad. Sci.*, 1926, **182**, 965.
[45] Casida E. — U. S. 2 771 396, 1956.
[46] Sorensen. — *Z. Physiolog. Chem.*, 1908, **56**, 269.
[47] Dieckmann. — *B.*, 1905, **38**, 1656.
[48] Bouveault et Locquin R. — *Bull. Soc. Chim.*, 1906, 1274.
[49] Locquin R. et Cerchez V. — *Bull. Soc. Chim.*, 1930, 1274.
[50] Mignonac. — *Bull. Soc. Chim.*, 1921, 129.
[51] Gutknecht. — *B.*, 1880, **13**, 1117.
[52] Paul. — *Bull. Soc. Chim.*, 1937, 1121-1125.
[53] Adam. — *Org. Synt.*, 1928, **8**, 92.
[54] Schemin D. et Herst R. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 1951-4.
[55] Levene et Schor. — *J. Biol. Chem.*, 1934, **106**, 595-602.
[56] Hoffmann et Green. — *Oil and Soap*, 1939, **16**, 236-8.
[57] Kyriakides. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1914, **36**, 661.
[58] Grignard. — Traité de Chimie Organique, T. 10, p. 323.
[59] Rosemund W. et Kunheen W. — *Z. Unters. Nhar. Genussm.*, 1923, **46**, 154.
[60] Rungel J. et Voss W. — Ger. East, n° 14812, 7 June 1958.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Synthèses de la morpholine, de la thiomorpholine et de dérivés présentant une activité biologique

VU ET APPROUVÉ :
Paris, le 1er mars 1960
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. PERES.

VU
et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean SARRAILH.

IMP. LOUIS-JEAN – GAP
Dépôt légal n° 86 – 1961